ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZENER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · H. ENGEL-BERLIN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · S. GUDJONSSON-AARHUS · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN E. HOLSTEIN-BERLIN · B. KESIĆ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN · E. LEDERER-MÜNCHEN R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY · T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM

L. TELEKY NEW YORK

H. ZANGGER ZÜRICH

13. BAND. 6. HEFT

MIT 21 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 26. APRIL 1955)

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

SPRINGER-VERLAG

1955

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 24.60

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden von 35—40 Bogen vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappschaftskrankenhaus
oder
Dr. Ludwig Teleky, 96 Wadsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 2440

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

13. Band **Inhaltsverzeichnis** 6. Heft

Dantin Gallego, J., Problemas clínicos en relación con el origen profesional o no profesional del plomo en la intoxicación saturnina. Con 1 figura . . 535

Wittgens, H., und D. Niederstadt, Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der prophylaktischen Wirksamkeit der Milch bei chronischer Bleivergiftung. Mit 9 Textabbildungen 544

Symanski, H., Polyneuritis durch kombinierte gewerbliche Vergiftung mit Kontaktinsecticiden 573

Stökly, A., Asphyxieschäden beim Stollenbau infolge Sauerstoffverarmung der Atemluft. Mit 1 Textabbildung 584

Gramer, L., Über eine tödliche perakute Arsenwasserstoffvergiftung . . . 601

Marchand, M., und J. L. Fried, Arbeitsmedizin in Frankreich 611

Cook, W. A., Protection of Workers against Dermatitis on Exposure to Hydrazine Hydrobromide Soldering Flux 616

Forssman, S., A. Owe-Larsson und E. Skog, Umsatz von Trichloräthylen im Organismus. Eine tierexperimentelle Untersuchung 619

Dettling, J., Zur hygienisch-toxikologischen Bedeutung von Bleistaub aus dem Auspuff von mit bleitetraäthylhaltigem Benzin betriebenen Motoren. Mit 1 Textabbildung 624

Ehrhardt, W., Über Preßluftwerkzeugschäden der unteren Extremitäten Mit 1 Textabbildung 637

Fischer, H., P. Huber und H. Staub, Beitrag zur Nierenpathologie des Starkstromunfalles. Myoglobin als nephrotoxischer Faktor (Myoglobinstudien III). Mit 8 Textabbildungen 643

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 535–543 (1955).

Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo.
Departamento de Enfermedades Profesionales (Jefe: Dr. JUAN DANTIN GALLEGO).

Problemas clínicos en relación con el origen profesional o no profesional del plomo en la intoxicación saturnina*.

Por

JUÁN DANTIN GALLEGO, de Madrid.

Con 1 figura.

(Eingegangen am 6. Dezember 1954.)

I.

Los antiguos criterios, administartivos ó economísticos (indemnización a los asalariados), pesan todavía mucho en el ejercicio profesional de la Medicina del Trabajo. Por eso, tenemos interés en explicar que todos los conceptos clínicos que poco a poco vamos adquiriendo o renovando, sobre las enfermedades profesionales, han ido surgiendo en lucha con estos antiguos prejuicios. Esto ocurre, no solamente en nuestro pais, donde la iniciación de la clínica médico-laboral moderna, arranca de hace pocos años (fundación del Instituto Nacional de Medicina del Trabajo), sino que en todas partes, aun en los sitios mas adelantados industrialmente, se deja notar un cierto influjo de la rutina social sobre la clínica de las enfermedades profesionales.

Se impone pues, una definición de la Clínica de Enfermedades Profesionales, como especialidad, dejando a un lado el factor de asalariado, asi como quitando al oficio su importancia clasificadora empírica.

Nuestra especialidad se define científicamente no por lo social, ni por lo económico, sino por la etiologia, la localización, y la metódica de exploración de las enfermedades.

En el aspecto social, tiene un carácter sanitario en dos sentidos, como problema de salud pública y como fundamento de profilaxis.

Debido a estas dificultades de concepto, se plantean a veces las preguntas técnicas sobre enfermedades profesionales en forma inadecuada que dificulta la respuesta.

Por ejemblo, la estadística de accidentes del trabajo (traumáticos) es una estadistica de sucesos acaecidos o sea totalmente pasados (salvo una pequeña parte de sus consecuencias). No ocurre lo mismo con las enfermedades profesionales.

Hemos escogido el saturnismo para explicar estas dificultades de *concepto* clínico, por ser muy frecuente y por tratarse de una enfermedad profesional tipo.

* Homenaje al ilustre maestro HEINRICH ZANGGER de Zurich en su 80 aniversario.

Pues bien, el criterio vulgar (profano) antiguo identifica el saturnismo con el cólico saturnino, que es solo una de sus manifestaciones.

Por ello, se ve que es muy difícil averiguar el número real de saturninos o cualquier otra clase de intoxicados crónicos, ya que sus manifestaciones mas agudas son esporádicas y aparentemente sin ley. De otra parte, el criterio superficial, de registro y tratamiento de cuadros agudos, deja el problema en pié, siendo lo conveniente la desintoxicación y la profilaxis de fondo.

Esta es la primera dificultad cuando se trata de precisar la magnitud del problema médico.

Después surgen otras muchas, entre las cuales, signos diagnósticos específicos objetivos, diagnóstico diferencial, enfermedades desencadenantes, concomitancias e intercurrencias, plomo procedente de alimentación (origen no profesional), plomo „normal".

De todas ellas, nos vamos a ocupar a continuación, basándonos, en nuestra experiencia.

Si se trata de curar enfermos de determinadas industrias, con criterio de clínica general, pueden servirnos los síntomas o síndromes aislados para hacer terapéutica sintomática, con relativa facilidad.

Si lo que se trata es de caracterizar un cuadro clínico con etiología exactamente específica y lesiones o localizaciones tóxicas demostrables médico-legalmente, es asunto mucho más difícil.

Debemos pues de admitir algunos cuadros clínicos saturninos, a saber: el *hemático*, el cólico, el *hepático*, el *neurológico*, el *vasculoespasmódico* y acaso el *renal*. Una triada sintomática constituida por anemia hipocrómica, eosinofilia y granulobasofilia, se ha aceptado siempre como muy afin al saturnismo. Prescindiendo de otros índices, quizás más importantes como los reticulocitos, de la policromasia, etc. podemos decir que como tal cuadro, no es constante (para el diagnostico) pudiendo encontrarse de las alteraciones de la serie roja, varios grados (hiperglobulia como reacción inicial, cifras normales de hematíes en muchos casos agudos y subagudos y anemia hipocrómica en menos de la mitad de los casos). El valor diagnóstico de las granulaciones basófilas en los hematíes, es muy escaso (a no investigarse con buenas técnicas fijas y periodicamente: valor pronóstico y profiláctico). Nosotros no la encontramos acusada sino en una cuarta parte de los casos.

Con muy poca frecuencia hemos hallado eosinofilia.

La impresión es que si bien existe un saturnismo *hematico* no es constante ni precoz.

El clásico „*colico*", no exige descripción especial, con su dolor abdominal que se aminora a la presión, su estreñimiento, su ligera hipertensión, su frecuente fiebre. Sin embargo, la denominación „cólico", que parece referirse al colon, no es exacta, ya que el espasmo de fibra

lisa puede afectar y de hecho afecta, a todos los tramos del aparato digestivo, desde esófago a estómago, intestino y colon. Puede además sobreponerse o confundirse con espasmos ureterales del mismo origen. Al hablar del aparato digestivo conviene indicar lo poco frecuente que es el ribete de BURTON, encontrado solamente en un 24% de los casos analizados en recientes trabajos de nuestro departamento[1].

No pudiendo caracterizar una lesión especifica del plomo, se hace dificil separar ciertos cuadros clínicos, pero sin embargo, nos creemos autorizados a admitir un cuadro saturnino *hepático*, caracterizado por aumento de tamaño de hígado, aumento de densidad de sombra hepática, pruebas hepáticas no siempre positivas y eventualmente fiebre e ictericia. Generalmente en estos casos de mala función hepática existe una cifra baja de plomo en sangre, hecho que atribuimos a su intenso depósito en hígado.

No se puede hablar de un cuadro *neurolójico* unico, sino de un conjunto de síntomas, ya sean mialgias, parálisis o paresias.

Se encuentran con cierta frecuencia los sintomas o cuadros vasculares, la hipertensión, los síndromes de Raynaud (eritromelalgia) o jaquecoide, enfermedad de BURGER, síndromes pseudo-anginosos, etc.

No es oportuno discutir la realidad de la *nefritis* saturnina, defendida por los clásicos, bien que sea evidente la intensa participación del riñón en toda la enfermedad saturnina. De esta participatión y de la complicada función renal depende sin duda, la variabilidad y el poco o nulo valor concedido por los autores (TELEKY) a las cifras de plomo en orina.

Aqui terminan los cuadros clínicos admisibles. El resto, debe admitirse con reservas, como incidencias, coincidencias, factores de mutua predisposicion (antecedentes o consecutivos).

Un problema clínico que se nos presenta con frecuencia es el siguiente: numerosos casos son alternativamente tratados como síndromes-funcionales (cólicos saturninos) o como apendicitis agudas. En muchos de ellos se comprueba después saturnismo. No queremos entrar en los detalles del diagnóstico diferencial, en este ni en otros muchos casos, pero señalamos que si, en un principio, se incluyeron saturninos entre los operados de apéndice, después quedaron desconocidas algunas verdaderas apendicitis ocultas entre los cólicos saturninos. Y finalmente, hoy pensamos que en la etiología de muchas apendicitis, cólicos hepáticos y estómagos agudos, tiene una importancia señalada el saturnismo.

A la luz de una experiencia condensada en 171 histórias clínicas de enfermos en los que recientemente se investigó el plomo, vamos a comentar las coincidencias y relaciones recíprocas aparentes de una série de factores.

Advirtamos que el nudo principal del problema clínico. consiste en poder caracterizar como saturnismo el sujeto con depósitos de plomo, en lugar de considerar solo como tal, al que presenta manifestaciones sintomáticas.

No se tienen, hasta ahora, pruebas prácticas de plumbemia provocada, que puedan darnos sin inconvenientes, semejante diagnóstico, aunque algunos nuevos medicamentos movilizadores (formación de kelatos), sean una promesa. De todas formas, la valoración de esas pruebas, presentaría muchas dificultades.

El contacto con el mundo de los saturninos nos ha puesto en evidencia que existen dos tipos de depósitos de plomo, los de origen profesional y los de origen no profesional; en ocasiones los últimos provocan un saturnismo grave. En todo caso, en los profesionales, hay que contar también con el plomo no profesional.

A todo esto, se añaden las dudas sobre las cifras patológicas de plomo, aún en los casos de saturnismo clínico.

II.

Los síndromes saturninos de todas localizaciones se acompañan de anemia solamente en un 40 por ciento. En 40 por ciento de los casos con anemia, el plomo en sangre era inferior a 60 gamas por ciento.

De acuerdo con el criterio de valoración total, encontramos en los 171 historias, 102 (59 por ciento) síndromes cólicos o gastro-cólicos, de los cuales, solo 31 (18 por ciento) serían realmente cólicos saturninos. Habria aproximadamente otros tantos síndromes de predominio gástrico y etiología saturnina.

Siendo uno de los elementos que sirvieron para caracterizar el cólico saturnino, la plumbemia elevada (mas de 60 gamas) no podemos buscar correlaciones con el cólico, a este factor.

En cerca de un 50 por ciento de los casos de hepatitis saturnina, el plomo en sangre era inferior a 60 gamas por ciento. En los casos de neuritis saturnina por el contrario, en más del 80 por ciento de los casos el plomo hemático era superior a 60 gamas por ciento.

La combinación hepatitis neuritis se dio en dos casos.

En los 9 casos registrados de trastornos vasculares más o menos atribuibles a saturnismo, cerca del 70 por ciento mostraban una plumbemia de más de 60 gamas por ciento.

Poco podemos decir de las alteraciones renales, que en nuestros casos no son esclerosis por saturnismo crónico, sino dos, tres casos en los que el fallo de la función renal hizo elevar la plumbemia.

Alrededor del 80 por ciento de los enfermos son asténicos de impresión.

Mas interesante que la pura estadistica clínica son las oscilaciones relativas de los datos de laboratorio en el diagnóstico del saturnismo.

Solamente en dos casos, se presentaba una buena eliminación de plomo por orina, en ausencia de plomo en la sangre.

Generalmente, y con la base de un síndrome clínico saturnino presente, cuando disminuye la eliminación sube el plomo en sangre. Cuando existe poco plomo depositado ó bien no está movilizado, ambas cifras bajan. En plena movilización ambas pueden subir. Es curioso el hecho, ya señalado, de la baja plumbemia en las hepatitis.

La aparición del plomo en la saliva, no guarda relación con una plumbemia alta, bien que generalmente ocurra en los casos con manifestaciones saturninas. Suele coincidir con buenas eliminaciones urinarias.

No podemos inferir nada respecto de la eliminación por la bilis, que nunca pasó de 30 γ-%.

En tres casos se determinó plomo en líquido cefalorraquideo, siendo las cifras de 10, 14 y 15 γ-%. En todos ellos habia plumbemia alta (239 γ-%, 118 γ-% y 110 γ-%) y buena eliminación urinaria. Las cifras de plumburia, no las consideramos de interés, salvo como índices del estado de la eliminación. Lo relativo a los depósitos renales de plomo, será objeto de otros trabajos.

En una cierta proporción de casos, con intoxicación saturnina, fiebre y hepatitis, nos hemos puesto en contacto con el Profesor Sanz Ibañez, para la investigación de virus (bilis y heces) siendo hasta ahora los resultados negativos en todos los casos, sin que pretendamos hasta la fecha sacar conclusiones.

La variación estacional puede verse en el adjunto gráfico, con ligeras variantes en los meses decisivos (febrero, junio) y un máximo otoñal importante (Fig. 1).

Se relacionan con casos activos de saturnismo y cifras de plumbemia encontradas. En otros lugares, nos hemos referido ya a aspectos generales[2] ó parciales[3] del saturnismo. Entre estos ultimos es interesante el síndrome, mixto de profesional y no profesional que se da entre los barman y dependientes de tabernas.

Es ya conocido de antiguo, que el vino y otras bebidas han producido intoxicaciones epidémicas, por contener plomo arrastrado en diferentes fases de su elaboración.

Pero en los ultimos años, hemos tenido que intervenir en un tipo de intoxicación saturnina, que se presenta por el uso excesivo de bebidas carbónicas (fuentes de soda instaladas en todos los establecimientos, con serpentines de plomo y producidas en saturadoras a presión revestidas de estaño con alto contenido de plomo).

La legislación admite unas cifras máximas de tóxicos tolerados en alimentos o en vasijas para contenerlos (Tabla 2).

Pero, en la práctica, estas normas no siempre se siguen, no podemos decir si por el excesivo precio del estaño puro o por las deficultades técnicas de su aplicación cuando es muy puro. De hecho. en algunos casos el estañado contiene 35 a 40% de plomo. En Madrid, el agua potable, fitrada por una sierra de rocas graníticas, es muy pura, circunstancia que favorece ya en la misma cañeria, antes de añadirle el carbónico, la disolución del plomo. Este fenómeno se intensifica en presencia de ácido carbónico y a 5—10 atmósferas de presión.

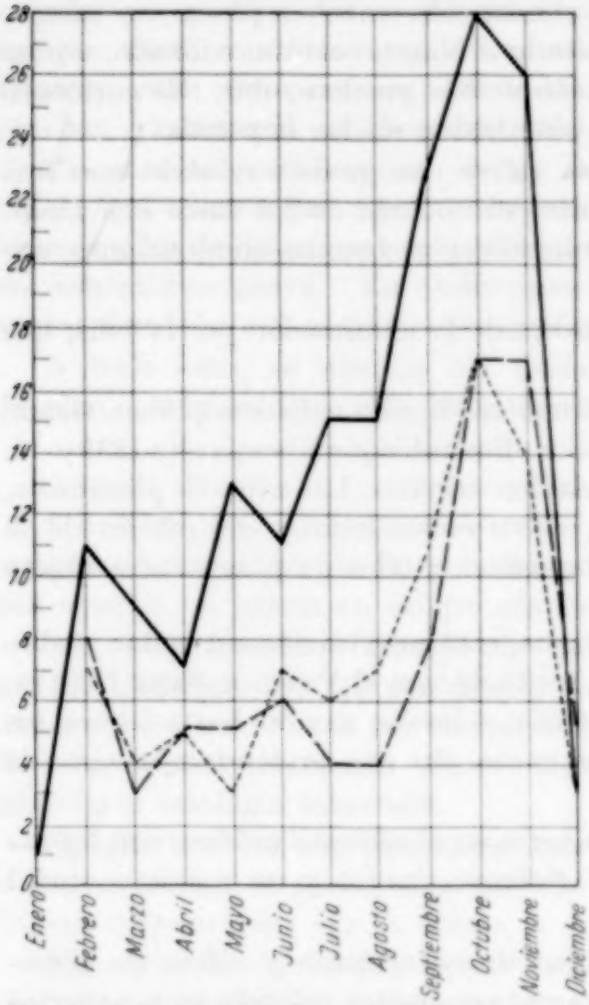

Fig. 1. Casos presentados a consulta (———); saturninos comprobados (- - - - -); sujetos con más de 60 gamas por ciento en sangre (— — —).

El agua potable de Madrid, al salir del grifo, dió segun análisis del Instituto de Medicina y Seguridad del Trabajo, de 20 a 100 gamas por mil. Después de mezclada con el ácido carbónico y pasar por la saturadora y llenadora, estas cantidades llegaron en algunos casos a 210 gamas por litro. El arsénico ó no existía o estaba en proporción menor a 0'0001. No es pues el caso de los bodegueros[4].

Hemos visto ya por lo anterior, que el síndrome cólico saturnino con participación hepática es frecuente en los dependientes de bares y tabernas. Pero tambien se presenta en simples bebedores de agua de seltz que no tienen ningún motivo profesional.

Los barman tienen profesionalmente varios motivos etiológicos y coadyuvantes: posición de descanso con las manos apoyadas en un mostrador que antiguamente llevaba plomo (apetecido por su maleabilidad), manos mojadas constantemente en líquidos mas o menos ácidos, falta de limpieza individual, frio, alcohol, acidosis, enfermedades infecciosas intercurrentes (paludismo, sífilis, virus etc.). Además

Las profesiones a que se refieren estos comentarios son las siguientes:

Tabla 1.

Profesiones	No. de individuos estudiados	No. de saturninos con manifestaciones activas	Cifras de plomo en sangren en gamas por 100		
			Recorrido	Media	Desviacion standard
Fundidores	43	23	10—160	74,25	43—62
Barman	30	16	20—120	59,90	27,57
Pintores	17	6	20—110	57,23	27,65
Tipógrafos	16	9	15—170	72,07	49,11
Metalúrgicos	13	6	16—200	80,38	66,21
Chatarreros	6	2	11— 75	28,83	25,79
Platinistas	6	5	50—210	101,50	53,63
Fontaneros	2	0	8— 55	31,50	23,50
Ingenieros	2	1	15—131	73,00	58,00
Op. acumuladores	2	2	70— 80	75,00	5,00
Empleados laboratorios industriales	2	2	160—190	175,00	15,00
Obreros del cemento	2	1	22—239	130,50	108,50
Choferes	2	1	20—170	95,00	75,00
Pulidores	1	1	70	70	0
Canteros	1	0	25	25	0
Obreros del minio	1	1	60	60	0
Manipulado de tierra	1	1	104	104	0
Calefactores	1	0	12	12	0
Soldadores	1	0	28	28	0
Pocero	1	1	110	110	0
Sombrerero	1	1	125	125	0
Fotograbador	1	1	146	146	0
Panadero	1	0	70	70	0
Obreros aguas carbónicas	1	1	118	118	0
Cobradores	1	1	85	85	0
Repartidor prensa	1	0	50	50	0

también es profesional la facilidad para ingerir bebidas carbónicas con plomo.

Como ejemplo de este tipo de saturnismo sobrevenido exclusivamente en bebedores, transcribimos en extracto algunas historias:

No 1. Sujeto de 28 años, ebanista. Con historia de antiguas molestias gástricas. Bebe diariamente 1.500 centimetros cubicos de vino con abundante agua carbónica.

Tabla 2.

	Zn	Pb	As	Cu	Hg	Cianhidrico
Estañado interior de las vasijas para saturar líquidos con carbónico a presión		1%	0,01			
Soldaduras exteriores		10%				
Conservas		0	0	0'1%	0	
Licores	Indicios	0	0	0'04‰		0'040

Desde el invierno pasado aqueja naúseas y vómitos en ayunas, dolor en todo el vientre y estreñimiento. Algunas veces orina de color rojizo. No tiene defensa abdominal. Se palpa duro el colon descendente. Se aprecia rodete de BURTON positivo. Hematíes 4.365.000, valor globular 0,9, 6 eosinófilos, resto normal. Plomo en sangre 90 gamas por cien. Plomo en orina 110 por mil. Plomo en saliva 40 gamas por cien.

No 2. Sujeto de 30 años. cobrador. Suele beberse diariamente dos sifones. Hace un año tuvo después del desayuno un fuerte dolor abdominal siendo operado de „apendicitis". A los 3 meses de la operación volvió a repetir el mismo dolor pero mas intenso y generalizado. En el transcurso del año le daban 4 ó 5 cólicos intensos siendo los mas fuertes los de los meses de junio y octubre. Iban acompañados de naúseas, vómitos, malestar general y tenesmo. Dice ponerse amarillo con el ataque.

Desde hace 3 meses nota pérdida de fuerza en extremidades superiores. El plomo en sangre analizado mensualmente da las siguentes cifras: Octubre: 65 gamas por ciento, Noviembre: 78 gamas por ciento, ambas con buena eliminación por orina y en la última con indicios en saliva. Estas cifras coinciden con las fases subagudas de mas molestias durante nuestra observación. En el mes de diciembre la plumbemia va bajando a 60, 50 y 35 gamas por ciento. En el siguiente año tiene una nueva subida a 85 gamas por ciento en el mes de febrero. En noviembre siguiente acusa 43 gamas solamente. El cuadro iba acompañado de anemia hipocrómica, que obedeció a tratamiento.

La cantidad de plomo que lleva el papel de estaño, que sirve para envolver alimentos, es a vces muy grande. Nosotros tenemos a la vista uno de ellos, envoltura de mermelades ácidas que contenía un 81,6% de plomo. En otro caso, un potaje donde había cocido jamón, que estuvo envuelto en „papel de estaño", contenía 340 gamas de plomo por mil. Ingerido el alimento por sujetos sin contacto profesional con plomo, acusaron a las pocas horas, 64 gamas por ciento de plomo en sangre.

Estos casos, se van reduciendo, pues la sanidad nacional ha dictado normas severas para eliminar el plomo de los envases y renovar las instalaciones de los establecimientos publicos.

Zusammenfassung.

Verfasser bespricht die Wechselbeziehungen der klinischen und chemischen Zeichen bei der Bleivergiftung. Er gibt statistische Angaben über Beruf und Jahreszeit der von ihm studierten Vergiftungen. Er erörtert berufliche und nichtberufliche Vergiftungen und berichtet über einige Bleivergiftungen durch den Genuß kohlensaurer Getränke.

Agradecemos a todo el personal de nuestro Departamento de Enfermedades Profesionales (Instituto N. de M. del Trabajo), la colaboración cordial que nos viene prestando, y especialmente a los Dres. PARADA, F. ARMAYOR y estadístico Dr. TEODORO GONZALEZ, las molestias que se han tomado en la elaboración de datos para estos Comentarios.

Bibliografía.

[1] DANTIN GALLEGO, JUÁN y colaboradores: Algunos aspectos de la práctica clínica en la intoxicatión saturnina. XI. Congreso International de Medicina del Trabajo de Nápoles. (Septiembre, 1954). — [2] DANTIN GALLEGO, JUÁN: La certeza del diagnóstico en el saturnismo. X. Congreso International de Medicina del Trabajo. Lisboa 1951. — [3] DANTIN GALLEGO, JUÁN y FERNANDEZ ARMAYOR: Algunos casos de saturnismo de origen habitualmente poco conocido. „Medicina y Seguridad del Trabajo" Vol. I, No 1 (1952). — [4] REINHART, KARL: Arsenschädigungeu der deutschen Weinbauer, Küfer und Gastwirte. Sammlung „Arbeitsmedizin". H. 20, 1943.

Dr. JUÁN DANTIN GALLEGO, Madrid, calle de Zurbano 61.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 544—572 (1955).

Aus dem Ärztlichen Ausschuß der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsschutz e. V., Sitz Frankfurt a. M., und aus dem Hygiene-Institut der Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. med. Franz Schütz).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der prophylaktischen Wirksamkeit der Milch bei chronischer Bleivergiftung*.

Von

Heinrich Wittgens, Frankfurt a. M., u. Detlef Niederstadt, Göttingen.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. August 1954.)

Die Empfehlung und Gewährung von Milch für Bleiarbeiter erfreute sich in Deutschland und im Ausland jahrzehntelang eines unbestrittenen Ansehens. Daran hat sich bis zur Gegenwart wenig geändert. In den meisten älteren Lehrbüchern wird die Milch als Vorbeugungs- oder Heilmittel erwähnt. Noch 1952 empfiehlt Moeschlin die Milch zur Vorbeugung und Behandlung von Bleivergiftungen. (In der gegenwärtig im Druck befindlichen Neuauflage seines Buches vertritt der Autor diese Ansicht nicht mehr.)

Andererseits sind gerade in den letzten Jahrzehnten sehr kritische Stimmen laut geworden, die der Milch zum Teil jeden Nutzwert in dieser Hinsicht absprechen (Lewin, Baader, Holstein, Koelsch, Betke, Langelez u. a.). Auch die Medizinische Akademie in Paris und die Tagung der Deutschen Staatlichen Gewerbeärzte in Hann.-Münden haben sich in diesem Sinne ausgesprochen, zum Teil wurden sogar gewisse Gefahren psychologischer und gesundheitlicher Art in der Milchgewährung erblickt (Baader, Holstein, Lewin, Genot, Roche, Dhers).

Die Bleivergiftung spielt heute rein zahlenmäßig nicht mehr die bedeutende Rolle, die sie vor 30—50 Jahren gespielt hat. Die klinischen Behandlungsfälle sind recht selten geworden. Man könnte also die Frage erheben, ob die Blei-Prophylaxe überhaupt noch wichtig genug sei, um Untersuchungen mit großem Aufwand zu rechtfertigen.

Darauf ist zu antworten: Die Bleivergiftung ist in Deutschland nach der CO-Vergiftung auch heute noch die häufigste gewerbliche Vergiftung. Noch ungleich häufiger als wirkliche Vergiftungsfälle werden Verdachtsfälle angezeigt, mit denen sich der Gutachter auseinandersetzen muß. In der bleiverarbeitenden Industrie wird stellenweise noch immer — und das teilweise mit schlechtem Gewissen — Milch als angebliches Vorbeugungs-

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

mittel ausgegeben und von den Belegschaften gefordert. Hierdurch wird die Gefahr heraufbeschworen, daß echte und wirksame Vorbeugungsmaßnahmen in dem trügerischen Gefühl einer nicht vorhandenen Sicherheit versäumt werden. Vielerorts besteht der Glaube, daß die Milch nicht nur gegen Blei, sondern auch gegen Quarzstaub, gegen Benzol, Trichloräthylen, Farbverdünnungsmittel usw. schützen könne.

Zu diesen Gründen kommen noch zwei weitere, welche eine umfangreichere experimentelle Untersuchung des Blei-Milch-Problems wünschenswert erscheinen ließen. Erstens, weil die häufig zitierte Arbeit von SEYFFARTH, die zur Begründung der Ablehnung einer Milchgewährung dienen soll, sich ausschließlich auf die akute Sublimatvergiftung bezieht; andere tierexperimentelle Untersuchungen der Wirksamkeit der Milch bei chronischen Vergiftungsbildern — insbesondere der chronischen Bleivergiftung — fehlen weitgehend bzw. liegen weit zurück (WEYRAUCH und LITZNER) und sind kaum mehr erreichbar. Zweitens ließ die Beobachtung, daß die chronische Bleivergiftung — nach einem auffallenden Rückgang während der Kriegs- und Nachkriegsjahre — seit 1949 wieder einen größeren Anteil der gewerblichen Vergiftungen bildet, einen Zusammenhang mit der fettarmen Ernährung während der Hungerjahre vermuten und befürchten, daß der Milch möglicherweise eine vergiftungsfördernde Wirkung zukommt.

Zur Klärung dieser Frage wurde von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsschutz e. V. ein Ausschuß eingesetzt (Leiter: Dr. med. H. WITTGENS); am Hygiene-Institut der Universität Göttingen wurden tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt, über die im folgenden berichtet wird.

Experimentelle Methodik und Versuchsanordnung.

Die Vorbereitung zu den Versuchen ergab die Notwendigkeit, gewisse Einzelfragen vorab durch einen *Vorversuch* zu klären. Dieser sollte darüber Auskunft geben, welches die optimale Dosierung des Bleies während des Hauptversuches sei, welche besonderen experimentellen Vorrichtungen — insbesondere für die getrennte Untersuchung jedes einzelnen Tieres — für diesen zu treffen seien und ob das Krankheitsbild der chronischen Bleivergiftung bei der Ratte im wesentlichen dem am Menschen bekannten analog ist. — Der *Hauptversuch* sollte klären, ob sich — nach Möglichkeit quantitativ erfaßbare — Unterschiede in der Schwere des Krankheitsbildes bei Milchfütterung gegenüber Wasserfütterung und sonst gleichwertiger Kost feststellen lassen. Es wurden zwei Serien in den Versuch genommen. Die Tiere der einen Serie erhielten das Blei *oral* zugeführt. Die zweite Serie sollte in Analogie gestellt werden zu der gewerblichen Bleivergiftung per inhalationem — die heute etwa 80% aller gewerblichen Bleivergiftungen ausmacht. Da eine respiratorische Zuführung von Blei — abgesehen davon, daß sie technisch schwierig durchzuführen ist — eine nur recht ungenaue Dosierung zugelassen hätte, wurde die sehr genaue dosierbare *intraperitoneale* Applikationsart gewählt, die physiologisch der respiratorischen Bleiaufnahme sehr nahekommen dürfte, da das Blei in beiden Fällen unter Umgehung des Pfortaderkreislaufes und etwaiger Veränderungen im Magen oder Darm in das Blut gelangt.

Versuchstiere (Auswahl und Haltung).

Als Versuchstiere wurden *weiße* männliche *Ratten* gewählt. Hunde oder Katzen kamen deswegen nicht in Frage, weil sie als Versuchstiere nur als sehr inhomogenes Material erhältlich, hinsichtlich der benötigten Anzahl zu teuer und auch schwierig zu halten sind. Von weiteren zur Wahl stehenden Kleintieren wurden die Ratten gewählt, weil sie freiwillig und gern Milch trinken, gegenüber Mäusen ein besseres Experimentieren (besonders bei der Harn- und Blutgewinnung) ermöglichen und zudem als ein relativ recht homogenes Tiermaterial leicht erhältlich sind. Das Geschlecht war mit Rücksicht auf die unten beschriebene Harngewinnung von Bedeutung. Untersucht wurden rund 100 Tiere, die der gleichen Zucht entstammten und die gesundheitlich und nach Alter und Gewicht gute experimentelle Voraussetzungen zum Überstehen der langen und schweren Bleiexposition boten. Die Tiere der Hauptversuchsreihe wurden vor Versuchsbeginn 2 Monate gehalten und beobachtet und aus einer größeren Zahl ausgewählt. Die Tiere wurden in *Glaskäfigen* (Bodenfläche etwa 30×20 cm) gehalten, im Vorversuch einzeln, im Hauptversuch je zwei Tiere in einem Käfig. Haltung und Pflege der Tiere entsprachen guten hygienischen Versuchsbedingungen.

Es erwies sich für verschiedene Manipulationen der Experimente (Harngewinnung, Schlundsonden u. a.) als zweckmäßig, daß sämtliche Tiere „*zahm*" waren, d. h. sich alle Eingriffe an ihnen ohne Bißgefährdung des Experimentators gefallen ließen. Durch eine genügend lange Beschäftigung mit ihnen vor Beginn der Versuche gelang es, daß alle Tiere in der Regel mit der bloßen Hand angefaßt werden konnten. Gummihandschuhe wurden selten, Anschnallvorrichtungen und Zangen überhaupt nicht verwendet. Dadurch wurden die Tiere nicht verängstigt und viele experimentelle Eingriffe wesentlich erleichtert, einige ohne Narkose überhaupt nur möglich.

Vergiftung (Substanzen und Applikation).

Als Substanz zur Bleiapplikation wurde analysenreines *Bleiacetat* (Merck) verwendet, das in Stammlösungen verschiedener Konzentration unter Ansäuern mit Eisessig auf p_H 5,0 in Aqua dest. gelöst zubereitet wurde. Bei der *intraperitonealen Zufuhr* wurden je Tier etwa 0,2—0,4 cm³ der sterilen Stammlösung, verdünnt mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1 cm³, in die Bauchhöhle gespritzt. Hierbei muß streng darauf geachtet werden, daß keine — auch nicht die Kanüle benetzende — Injektionsflüssigkeit in das subcutane Gewebe gerät, weil sich sonst nach kurzer Zeit Geschwüre an der Abdominalwand ausbilden, die zu Durchbruch und Peritonitis führen. Leider sind auch bei unseren Versuchen einige Tiere auf diese Weise ums Leben gekommen. *Oral* wurde das Blei während des Vorversuchs mittels Schlundsonde zugeführt, während des Hauptversuchs ließen wir die Tiere jeweils einen Tag vor Verabreichen des Bleiacetats dursten, unterteilten die Glaskäfige mit einer diagonalen Pappwand und trennten so die beiden Tiere. Jedes von ihnen erhielt dann ein Trinkröhrchen mit einer genau dosierten niederkonzentrierten Bleiacetatlösung. Erst nachdem sie diese Flüssigkeit ausgetrunken hatten, erhielten die Ratten neues Trinkwasser bzw. Milch.

Einteilung und Kennzeichnung der Serien.

Die Tiere des *Vorversuchs* erhielten sämtlich Wasser, untersucht wurden 29 Tiere.

Serie	*Lfd. Nr.*	
B/i/W	71—76	intraperitoneale Bleiapplikation (Wasserfütterung)
B/o/W	77—79	orale Bleiapplikation
W	80—82	Kontrolltiere des Vorversuchs
—	83—99	Tiere zur Bestimmung der intraperitonealen und oralen Dosis letalis

Im *Hauptversuch* wurde die gleiche Anzahl Tiere mit Milch bzw. Wasser gefüttert. Einige Kontrolltiere erhielten intraperitoneale Injektionen von physiologischer NaCl-Lösung, um zu überprüfen, ob allein das Blei und nicht auch die Injektionen für gesundheitliche Veränderungen der Tiere verantwortlich waren.

Serie	*Lfd. Nr.*	
B/i/M	1—20	intraperitoneale Bleiverabreichung bei Milchfütterung
B/i/W	21—40	intraperitoneale Bleiverabreichung bei Wasserfütterung
B/o/M	41—50	orale Bleiverabreichung bei Milchfütterung
B/o/W	51—60	orale Bleiverabreichung bei Wasserfütterung
M bzw. W	62—68	Kontrolltiere bei Wasser- bzw. Milchfütterung

Die mit +/M bzw. +/W gekennzeichneten Tiere erhielten Kochsalzinjektionen.

Nahrung der Tiere.

Als *Milch* wurde den Tieren Handelsvollmilch gegeben, die während der Vergiftungszeit (bei der Serie B/i/M die ersten 6 Wochen; s. Tabelle 5) mit Kondensmilch auf den durchschnittlichen Fettgehalt unentrahmter Kuhmilch angereichert wurde. Alle Tiere erhielten ihre Flüssigkeit in Trinkröhrchen abgefüllt, die eine Kontrolle der täglichen Trinkmenge gestatteten. Die Tiere der Serien M erhielten ausschließlich Milch (außer dem geringen Lösungswasser der Bleiacetatdosen der Serie B/o/M), und zwar nach Trinklust beliebig viel.

Die *übrige Nahrung* bestand bei den Tieren des *Vorversuchs* aus Futterrüben, Weißbrot, Kohl und Nüssen verschiedener Zusammensetzung. Die Tiere des *Hauptversuchs* erhielten Futterrüben, Mais, Gerste, Legekorn und Garnelen (getrocknete Krabben).

Das Legekorn setzt sich nach Angabe des Herstellers (Bergisches Kraftfutterwerk Hermann Schmidt Kom.-Ges., Düsseldorf-Hafen) wie folgt zusammen:

Vitamingehalte je 1 kg Fertigfutter:

6 mg	Carotin	(4000 iE Vitamin A)
1000 iE	Vitamin	D_3
2 mg	„	B_1
2 mg	„	B_2

Gehalt laut Analyse:

21,45%	Rohprotein
3,70%	Fett

Menge und Zusammensetzung der Nahrung wurden so gewählt, daß die Vergleichsserien hinsichtlich der gesamten verabreichten Nahrung calorisch, nährwertmäßig und vitaminmäßig möglichst gleichgestellt wurden. Die Nahrung der Serie B/i/M wurde wegen des schlechteren Gedeihens dieser Tiere nach einiger Zeit sogar aufgebessert, so daß diese Serie ernährungsmäßig keinesfalls schlechter gestellt war als die korrespondierende Serie B/i/W.

Die Kontrolltiere erhielten die gleiche Menge und Zusammensetzung der Nahrung wie die korrespondierenden Tiere der Hauptserien. Alle Tiere, welche im Hauptversuch Milch erhielten, bekamen diese schon 14 Tage vor Versuchsbeginn.

Beobachtung der Tiere und Laboruntersuchungen am Ort.

Alle Tiere wurden laufend auf ihren Allgemeinzustand und ihr Verhalten beobachtet. Dabei wurde besonders auf folgende Symptome geachtet: Freß- und Trinklust, Motorik, Reagibilität, Zustand des Felles, Milbenbefall und Auftreten eines Bleisaumes.

Bei allen weiteren Untersuchungen legten wir Wert darauf, jedes Tier einzeln zu untersuchen, es gelang dies grundsätzlich bei allen Untersuchungsverfahren, es wurden — bis auf einen unerheblichen Ausnahmefall — weder bei den Harnuntersuchungen noch den Blutbleibestimmungen Kollektivwerte benutzt. Wir führten am Untersuchungsort durch:

1. *Gewichtskontrolle* zweimal wöchentlich;

2. *Blutuntersuchungen*, etwa alle 3 Wochen. Blutentnahme aus der Schwanzspitze nach warmem Wasserbad und anschließendem sauberen Abdecken der Wunde;

a) Bestimmung des *Hämoglobingehalts* nach SAHLI;

b) Bestimmung der *Erythrocytenzahl* (Standardmethode);

c) Zählung der *getüpfelten Erythrocyten* (Manson-Schwarz-Färbung),

d) Untersuchung auf Formveränderungen des Blutes in einzelnen Stichproben (May-Grünwald-Färbung).

Abb. 1. Harnauffangröhrchen an der Ratte.

3. *Harnuntersuchungen.* Gewinnung des Harns jedes einzelnen Tieres quantitativ — ohne die im Stoffwechselkäfig unumgänglichen Verluste — mittels Harnröhrchen (Abb. 1); wir erhielten auf diesem Wege 5—8 cm³ Harn in 24 Std je Tier. — Die näheren Voraussetzungen zu dieser Methode und die Extraktion so kleiner Flüssigkeitsmengen zur Porphyrinbestimmung sind von NIEDERSTADT beschrieben. Die Harne untersuchten wir alle 3—4 Wochen.

a) p_H-*Bestimmung* des Harns mit Universal-Indikator-Papier (Riedel de H.).

b) Bestimmung des *spezifischen Gewichts* der Harne mit 2 und 5-cm³ Pyknometern auf der Waage gegen Wasser. — Obere Fehlergrenze der Pyknometer durch Volumendifferenzen: 5 cm³ Pyknometer: 0,5 ‰; 2 cm³ Pyknometer: 2 ‰.

c) Quantitative *Bestimmung des Koproporphyringehalts* des Harns: Extraktion der Harne nach dem Prinzip der Methode von H. FISCHER (Überführung des ätherlöslichen Porphyrins in — titrierte — 5%ige HCl. Anschließende Bestimmung im Pulfrich-Photometer.

Wir verwendeten das Zusatzgerät für Trübungs- und Fluorescenzmessung zum Stufenphotometer, arbeiteten in der Regel ohne L- oder sonstige Filter und stellten eine Eichkurve nach einer eingewogenen Menge Hämatoporphyrin in Substanz her. (Der mittlere Fehler der Messungen betrug etwa 7%.) Koproporphyrin stand zur Eichung nicht zur Verfügung. Da dieses eine Fluorescenz etwas anderer Farbtönung besitzt als das Hämatoporphyrin, ist es möglich, daß die im folgenden angegebenen Porphyrinwerte um einen gewissen Faktor von der tatsächlichen Koproporphyrinkonzentration im Harn abweichen; dieser Faktor dürfte jedoch nur sehr wenig größer oder kleiner als 1 sein und ist im übrigen für unsere Fragestellung ohne Belang, da eben immer mit dem gleichen Bezugsystem gearbeitet wurde.

Voraussetzungen und Durchführung der Porphyrinometrie mittels Stufenphotometer sind von R. Fikentscher und diesem Autor mit K. Franke beschrieben worden. — Während des Vorversuchs stand noch kein Stufenphotometer zur Verfügung, wir schätzten während dieser Zeit den Porphyringehalt — nach dem gleichen Extraktionsverfahren und möglichst starker Konzentration — nach den Absorptionsbanden im Spektroskop.

d) *Leberfunktionsprüfungen.* Verabreichung von d(+)-Galaktose mittels Magensonde an die Ratte und Untersuchung der Zuckerausscheidung im Harn nach der Fehlingschen Titriermethode.

4. Sektion aller gestorbenen und der zu einem Stichtermin getöteten Tiere.

Zusätzliche Untersuchungen an anderen Stellen.

Ein Teil der gestorbenen Tiere und nach Exposition und klinischen Befunden vergleichbaren getöteten Tiere aller Serien wurden wie folgt untersucht:

1. Pathologisch-*histologische Untersuchung* einzelner Organe (Untersucher: Dr. med. Voss, Pathologisches und Gewerbepathologisches Institut Gelsenkirchen).

2. *Blutbleibestimmung,* quantitativ (Untersucher: Dr. med. et Dipl.-Chem. Portheine, Hygiene-Institut des Ruhrgebiets, Gelsenkirchen). Der mittlere Fehler der geübten Methode wird vom Untersucher mit „$\pm$ 1 γ" angegeben.

Es gelang uns, mittels Herzpunktion und Aufnahme des Blutes in Venülen von jedem Tier mindestens 7 cm³ Vollblut zu gewinnen und damit auch diese Untersuchung für jedes Tier getrennt vornehmen zu lassen.

3. Untersuchung des *Bleigehalts im* platten Knochen an den *Schulterblättern* (Untersucher: wie unter 2). Mittlerer Fehler wie unter 2.

4. Wegen einer besonderen Form von *Polychromasie der Erythrocyten* im Manson-Ausstrich wurden einige Blutausstriche zur hämatologischen Untersuchung und Beurteilung gegeben (Untersucher: Dr. med. habil. Heckner, Medizinische Universitätsklinik Göttingen).

Ergebnisse der Versuchsreihen.

Der Vorversuch (Tabellen 1—4).

Die Tiere der *Serie B/i/W Nr. 71—76* (Tabelle 1) vertrugen die Einspritzungen ohne nachhaltige Reaktionen. Die Tiere 72—76 wurden jeweils mit höherer Dosis von 15—35 mg/kg vergiftet, nachdem von einem Untersucher an anderer Stelle, der auch über chronische Bleivergiftung an Ratten arbeitete, berichtet worden war, daß es mit einer zweimal wöchentlichen Pb-Acetat-Injektion von 10 mg/kg nicht möglich sei, innerhalb 6 Wochen eine chronische Bleivergiftung zu erzeugen. Tier Nr. 76 zeigte bereits nach wenig mehr als 3 Wochen eine starke Anämie und eine ausgeprägte Tüpfelung. Es starb nach 5 Wochen unter starker Kachexie (Sektionsgewicht 135 g) und schied vor dem Tode eine spektroskopisch deutliche Porphyrinmenge im Harn aus. Nach dem Verlauf und den Untersuchungsergebnissen dürfte es sich hier um eine subakute bis subchronische Bleivergiftung gehandelt haben, die verabreichte Dosis war zu hoch und kam für den Hauptversuch nicht in Betracht. — Die Tiere 71 und 72 zeigten nach 6 Wochen eine leichte *Anämie*

Tabelle 1. *Serie: Vorversuch B/i/W (intraperitoneale Bleiapplikation).*

		Ratte Nr.					
		71	72	73	74	75	76
Anfangswerte	a) Gewicht in g.	185	190	165	170	165	165
	b) Hämoglobin in %	110	105	100	95	110	105
	c) Erythrocyten Mill./mm³ .	6,5	7,1	6,6	6,8	6,7	6,9
	Einzeldosis mg/kg . . .	15	15	20	25	30	35
nach 3 Wochen	a) Gewicht in g.					155	150
	b) Hämoglobin in %					100	80
	c) Erythrocyten Mill./mm³ .					6,4	4,5
	d) Tüpfelzellen					3	6
nach 4 Wochen	a) Gewicht in g.	155	165	160	155		
	b) Hämoglobin in %	100	100	85	80		
	c) Erythrocyten Mill./mm³ .	5,9	6,6	5,5	5,3		
	d) Tüpfelzellen	3	4	3—4	2		
nach 6 Wochen	a) Gewicht in g.	140	165	140	145		
	b) Hämoglobin in %	90	95	75	70		
	c) Erythrocyten Mill./mm³ .	5,3	6,0	4,7	4,9		
	d) Tüpfelzellen	4—5	3—4	3	3		
	f) Porphyrin in γ-% . . .	300 bis 400	300 bis 400	etwa 400	etwa 400	über 400	über[1] 400
	i) Gesamtdosis in mg/kg. .	230	230	225	280	380	300
	k) Gestorben nach Wochen.	—	—	7	7	—	5

[1] Einige Tage vor dem Exitus.

bei ebenfalls deutlicher *Tüpfelung* und mäßiger *Gewichtsabnahme*. *Porphyrinausscheidung* war auch hier spektroskopisch deutlich, sie mußte somit schon mittelstark sein. Obwohl die Tiere 73 und 74 nach 7 Wochen starben, wählten wir als Einzeldosis für den Hauptversuch 20 mg/kg zweimal wöchentlich und beschlossen, gegebenenfalls nach einigen Wochen eine geringere Dosis bei allen Tieren anzusetzen.

Pathologisch-histologische Untersuchung der Leber des Tieres Nr. 76 ergab erhebliche Parenchymschäden in Form einer mittelstarken Hämosiderose der KUPFFERschen Sternzellen und des Parenchyms und beginnende entzündliche bindegewebig cirrhotische Indurationen. Insgesamt ist der Schaden schon sehr erheblich und als progredient zu bezeichnen. Von allen untersuchten Ratten besaß keine andere diese schweren Leberschädigungen.

Bei den Tieren der *Serie B/o/W Nr. 77—79* (Tabelle 2) gelang es mit zweimal wöchentlicher Sondenverabreichung von 30, 45 und 60 mg/kg Pb-Acetat nicht, innerhalb 6 Wochen eine deutliche chronische Bleivergiftung zu erzeugen, lediglich das Tier Nr. 79 wies nach 5 Wochen eine eben angedeutete geringe Tüpfelung auf, beim Fehlen aller anderen Symptome. Wir setzten danach für den Hauptversuch eine zweimal wöchentliche Verabreichung von 75 mg/kg fest, mit der Absicht, nach einiger Zeit gegebenenfalls diese Dosis zu erhöhen.

Die *Kontrolltiere*, Serie W Nr. 80—82 (Tabelle 3), waren für uns insofern von großem Wert, als sie uns lehrten, daß einerseits *Hämoglobinwerte* und *Erythrocytenzahlen* über längere Beobachtungszeit (15 Wochen) relativ konstant bleiben, daß andererseits die Nahrung während des Vorversuches für den Hauptversuch aufgebessert werden mußte. Dies bestätigte sich, als auf diese Weise die Kontrolltiere des Hauptversuchs während langer Beobachtungszeit eine stetige Gewichtszunahme zeigten.

Die *Serie* zur Bestimmung der *Dosis letalis* umfaßt die Tiere Nr. 83 bis 99 (Tabelle 4). Danach kann die Dosis letalis bei intraperitonealer Vergiftung mit etwa 400 mg/kg angenommen werden, jedoch zeigten sich starke individuelle Schwankungen, die ebenso beim chronischen und subchronischen Krankheitsbild beobachtet wurden. — Die Tiere 94—99 wurden oral mittels Magensonde vergiftet. Außer dem Tier Nr. 94, bei dem bezweifelt wird, ob der Tod primär durch die Bleiintoxikation erfolgte, gelang es bis zu einer Dosis von über 3 g/kg Körpergewicht nicht, eines der Tiere zu töten.

Tabelle 2.
Serie: Vorversuch B/o/W (orale Bleiverabreichung).

		Ratte Nr.		
		77	78	79
Anfangswerte	a) Gewicht in g	185	175	160
	b) Hämoglobin in %	105	110	100
	c) Erythrocyten Mill./mm³ .	6,2	6,3	6,3
	Einzeldosis mg/kg . . .	30	45	60
nach 6 Wochen	a) Gewicht in g	220	170	175
	b) Hämoglobin in %	105	105	90
	c) Erythrocyten Mill./mm³ .	6,3	6,5	5,8
	d) Tüpfelzellen	0	(1)	2
	f) Porphyrin in γ-% . . .	0	0	0
	i) Gesamtdosis in mg/kg . .	360	540	720

Tabelle 3. *Serie: Vorversuch-Kontrolltiere.*

Ratte Nr.		Anfangswerte	Werte nach 6 Wochen
80	Gewicht in g	175	200
	Hämoglobin in %	95	95
	Erythrocyten Mill./mm³ .	6,5	5,8
81	Gewicht in g	170	185
	Hämoglobin in %	95	100
	Erythrocyten Mill./mm³ .	6,9	6,6
82	Gewicht in g	170	190
	Hämoglobin in %	100	105
	Erythrocyten Mill./mm³ .	7,1	6,8

Die i.p. vergifteten Tiere starben nach starker motorischer Unruhe (unmittelbar post injectionem) unter zunehmenden Lähmungserscheinungen. Beim Anfassen der Tiere träge, wie spastische, kraftlose Bewegungen, Rigor. Im übrigen zunehmendes somnolentes Verhalten, völlige Nahrungsverweigerung nach der Injektion, einige Stunden vor dem Exitus Sinken der Temperatur, keine Erregungszustände mehr. — Der Obduktionsbefund war spärlich: Hyperämie aller Darmabschnitte, in der Bauchhöhle überall etwa 3 cm³ freie Flüssigkeit. Bei einem Tier petechiale Blutungen an den Lungen, überall stark hyperämische Nieren. Das Herz war durchweg mäßig bis stark dilatiert. Im Magen überall dünnbreiiger Inhalt. — Auf pathologisch-histologische Untersuchungen wurde verzichtet.

Tabelle 4. *Experimentelle Untersuchung der Dosis letalis von Bleiacetat bei intraperitonealer und oraler Vergiftung.*

Ratte Nr.	Gewicht g	Bleiacetat absolut mg	Bleiacetat mg/kg	Ergebnis
				a) Intraperitoneale Verabreichung.
83	220	30	135	Blieb am Leben. Einige Tage apathisch. Nach 1 Woche normales Verhalten
84	230	40	175	Blieb am Leben. Verhalten wie Nr. 83
85	260	25	95	Blieb am Leben. Keine Krankheitszeichen. Kein Gewichtsverlust
86	280	50	180	Tod nach 30 Std
87	280	100	350	Tod nach 7 Std
88	280	100	350	Krank. Blieb am Leben. Gleiche Dosis nach 2 Tagen: Tod in 24 Std
89	215	100	465	Tod nach 8 Std
90	220	100	455	Tod nach 6 Std
91	220	100	455	Tod nach 10 Std
92	220	200	800	Tod nach 4 Std
93	340	200	550	Blieb am Leben. Krank. Halbe Dosis nach 2 Tagen: Tod nach 4 Std
				b) Orale Verabreichung.
94	220	200	900	Tod nach 6 Tagen
95	210	200	950	Blieb am Leben. Nach 6 Tagen gleiche Dosis: blieb am Leben
96	200	300	1500	Gleiche Dosis nach 3 Tagen: blieb am Leben
97	220	400	1800	Gleiche Dosis nach 3 Tagen: blieb am Leben
98	230	600	2600	Gleiche Dosis nach 3 Tagen: blieb am Leben. 1 Woche krank
99	240	800	3330	Blieb am Leben. Einige Tage krank. Nach 10 Tagen normales Verhalten u. Gewicht

Zusammenfassung des Vorversuchs.

Es gelang, bei intraperitonealer Injektion von Pb-Acetat innerhalb 6 Wochen mit einer zweimal wöchentlichen Dosis von 15—20 mg/kg Körpergewicht eine nach Blutbefund, Gewichtsabnahme und Porphyrinausscheidung deutliche chronische bis subchronische Pb-Vergiftung zu erzeugen und Anhaltspunkte für eine optimale orale Vergiftungsdosis zur Erzeugung des Krankheitsbildes während einer befristeten Zeit zu gewinnen. Der Vorversuch führte weiter zur Entwicklung einer Apparatur zur quantitativen Harngewinnung; er ließ (an einigen nicht in den Tabellen aufgeführten Tieren) erkennen, daß Ratten gern größere Mengen Milch annehmen; er gab Anhaltspunkte für eine zweckmäßige Beobachtung der Tiere und entsprechende Änderung der Versuchsanordnung. Er lieferte Ergebnisse über die Größenordnung der Dosis letalis bei intraperitonealer Vergiftung und zeigte, daß eine mögliche orale akute Bleivergiftung zumindest außerordentlich hohe Dosierung erfordert.

Der Hauptversuch.

Die wesentlichen Ergebnisse des Hauptversuchs sind in den *Tabellen 5—8* niedergelegt. Auf eine Besprechung einzelner Daten dieser Tabellen kann hier nur in einigen Fällen eingegangen werden.

Die *Aufnahme des Bleies* erfolgte, wie im Vorversuch, bei allen Tieren im wesentlichen reaktionslos. — *Die Milch* wurde von den Tieren der entsprechenden Serien über die ganze Versuchszeit gern und in relativ großen Mengen angenommen. Die Milchmenge wurde nicht beschränkt, jedes Tier trank durchschnittlich in 24 Std 15—20 cm^3 Milch, das ist das Doppelte bis Dreifache der von den übrigen Tieren getrunkenen Wassermenge.

Bei einigen Tieren bildeten sich während der Versuchszeit *Halsabscesse*, diese wurden gespalten und die Tiere für einige Tage in Einzelkäfigen untergebracht, in denen sie sich meist schnell erholten. In anderen Fällen dürfte diese Infektion durch starke Herabsetzung des Allgemeinzustandes verbunden mit starkem Gewichtsabfall für das frühe Sterben dieser Tiere verantwortlich zu machen sein. Betroffen wurden die Tiere B/i/M Nr. 14 und 19, B/i/W Nr. 22, 24, 25, 34 und 39.

Die intraperitonealen Serien.

Wir vergifteten alle Tiere gleichzeitig während der ersten 5 Wochen zweimal wöchentlich mit je *20 mg/kg*, darauf 3 Wochen mit der gleichen *Einzeldosis* in etwas größeren Abständen. Nach 8 Wochen hörten wir mit der Vergiftung auf, nach 15 Wochen töteten wir alle überlebenden Tiere. Die Versuchszeit wurde danach eingeteilt in eine *Vergiftungs- und eine Erholungszeit*, jede zu etwa 8 Wochen. Der zweite Abschnitt der Tabellen bringt die Ergebnisse gegen Ende der Vergiftungszeit, der dritte Abschnitt die nach 4 Wochen Erholungszeit. Wir wählten diese tabellarische Wiedergabe der Untersuchungen zu diesen beiden Stichterminen, weil sie uns nach allen Untersuchungen die beste Übersicht über die meisten Tiere zu bieten schien.

Beide Serien (B/i/M und B/i/W) zeigten zu beiden Terminen eine annähernd *gleiche Herabsetzung des Hämoglobingehalts* des Blutes. Ebenso war zum ersten Stichtermin die *Verminderung der Erythrocytenzahl* etwa *gleich* groß. Zum zweiten Termin überwog bei einigen Tieren die *gesteigerte Erythropoese* bei herabgesetztem Färbeindex, bei anderen war nur geringe bis keine Überfunktion des erythropoetischen Systems an der Zahl der Erythrocyten festzustellen. *Wesentliche Unterschiede* dürften aus dem Vergleich der Werte beider Serien *nicht* abzulesen sein. Bis auf zu besprechende Ausnahmen war auch bei beiden Serien ein annähernd *gleicher* leichter *Gewichtsabfall* zum ersten Termin festzustellen. Der Durchschnitt der *Serie B/i/W erholte sich* jedoch gewichtsmäßig zum zweiten Termin *besser* als die Tiere, die Milch erhielten.

Im ganzen muß jedoch im Hinblick auf den klinischen Verlauf bei einigen noch zu besprechenden Vorversuchstieren gesagt werden, die über den Hauptversuch weiter vergiftet und insgesamt fast 8 Monate beobachtet wurden, daß Blutbild und Körpergewicht zwar als wichtige Symptome für eine chronische Bleivergiftung gewertet werden können, jedoch keine sicheren Rückschlüsse auf die Schwere des gesamten Krankheitsbildes gestatten. — Dies gilt gleichermaßen für die *Tüpfelung der Erythrocyten*. Abgesehen davon, daß die Zahl der Tüpfelzellen — wie auch vom Menschen bekannt ist — während kurzer Untersuchungsintervalle stark wechseln kann, kann sie auch bei Zugrundelegen wiederholter Untersuchungen nicht als quantitatives Symptom der Schwere einer Bleierkrankung bewertet werden.

Die *Angabe* der Zahl der getüpfelten Erythrocyten *in den Tabellen* erfolgt nach der Einteilung von Teleky. Es bedeütet:

1: „negativ" = keine Körnchenzellen;
2: „vereinzelt" = einige wenige Körnchenzellen;
3: „spärlich" = mehrere (höchstens 8—10) Körnchenzellen;
4: „mittel" = eine Körnchenzelle auf mehrere Gesichtsfelder;
5: „reichlich" = eine Körnchenzelle in fast jedem Gesichtsfeld;
6: „massenhaft" = eine oder mehrere Körnchenzellen in (durchschnittlich) jedem Gesichtsfeld.

In der Regel wurden 50 Gesichtsfelder zu je 150—200 Erythrocyten durchgemustert.

Die Tüpfelung wies gegenüber der vom Menschen bekannten eine Abweichung auf, die wir schon während des Vorversuchs beobachteten. Außer Variationen der Ausprägung der Tüpfelung von 1—2 eben deutlichen Körnchen bis zu klassischen Tüpfelzellen fanden wir (Abb. 2) Erythrocyten mit einer homogenen mehr oder weniger intensiven basophilen Randzone bei Manson-Schwarz-Färbung im Hellfeld, in denen klassische Tüpfel nie zu beobachten waren. Die Untersuchung dieser Polychromasie durch einen erfahrenen Hämatologen ergab folgendes:

a) Manson-Schwarz-Färbung im Hellfeld: neben basophil punktierten Erythrocyten stark homogen basophil gefärbte, meist ziemlich große Erythrocyten, die gelegentlich Membrandefekte erkennen lassen.

b) Diese homogen Basophilen bestehen bei Dunkelfeldbetrachtung aus einer sehr dichten, mittelgroben, in orangefarben-gelben Metachromasie aufleuchtenden Körnchensubstanz, die einer speziellen Form der basophilen Tüpfelung entspricht.

c) Die genannten Erythrocytenformen entsprechen bei Pappenhein-Färbung typischen Polychromatophilen.

Ergebnis. Homogen Basophile + basophil Punktierte sind in einem gemeinsamen Zusammenhang als regeneratorisches Symptom bei Bleiintoxikation zu betrachten.

Diese homogen Basophilen traten bei den vergifteten Ratten früher auf als die typischen Tüpfelzellen und überwogen in ihrer Zahl während der ganzen Versuchszeit diese bei weitem. Absolut dürfte ihre Zahl zwischen 2000—200000/cm^3 geschwankt haben.

Ein recht genauer Indicator der Schwere des Krankheitsbildes scheint nach unseren Untersuchungen die auch zu diesem Zweck heute am Menschen übliche Untersuchung der *quantitativen Porphyrinausscheidung* zu sein.

Da wir mit einer relativ großen Streuung einerseits — wegen der geringen Harnmengen der einzelnen Tiere — rechnen mußten, andererseits nur geringe Differenzen in der Höhe der Ausscheidung der Tiere der Vergleichsserien ver-

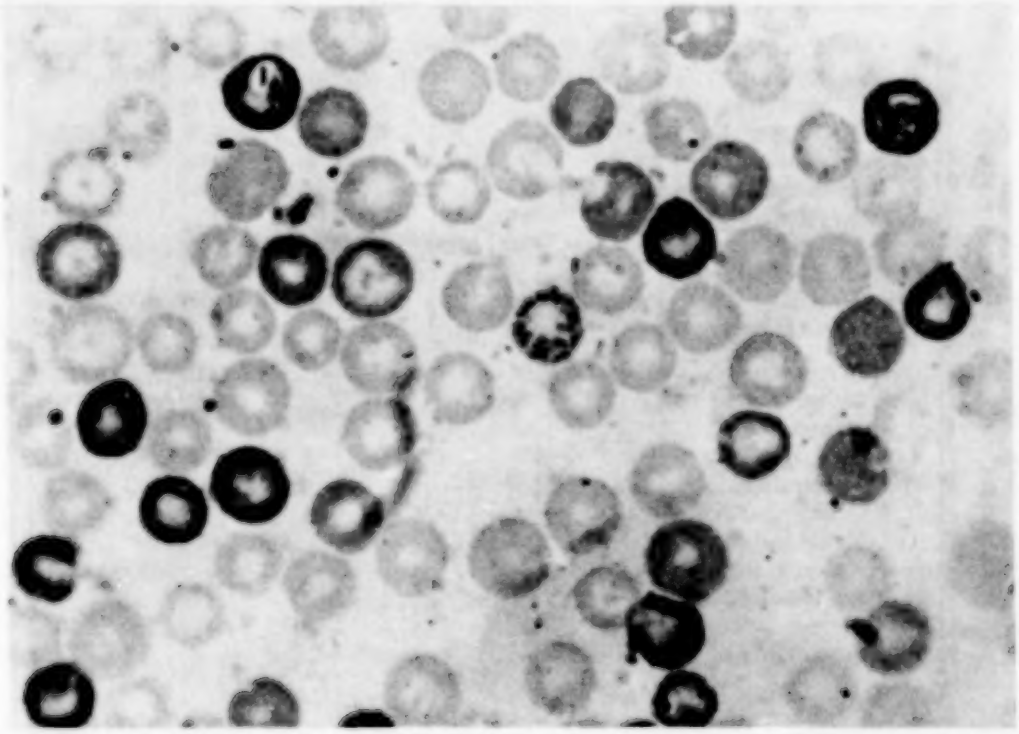

Abb. 2. Ausstrich von Rattenblut mit klassischer Tüpfelzelle (Bildmitte) und Polychromatophilen (Erythrocyten mit homogen grauschwarzer Tönung), deren feinere Tüpfelung hier im Hellfeld nicht zu sehen ist, neben normalen Erythrocyten. (Manson-Schwarz-Färbung.)

muteten, kam für uns von vornherein nur eine sehr genaue Meßmethode in Betracht, die wir während des Hauptversuchs in einem Pulfrich-Photometer zur Verfügung hatten.

Bei sorgfältig vorgenommener Extraktion erwies sich jedoch auch der Fehler an durchschnittlichen Ausgangsmengen von 5—8 cm³ Harn als relativ klein und wenig höher als die Fehlerbreite der Meßmethode selbst. Wir konnten danach feststellen, daß die *Porphyrinausscheidung* einzelner Tiere an aufeinanderfolgenden Tagen *sehr konstant* ist, wir konnten weiter verfolgen, daß die Porphyrinausscheidung über längere Zeit einen Kurvenverlauf ohne größere Schwankungen zeigt. Vielen der in den Tabellen aufgezeichneten Porphyrinwerten liegen 2—3 Untersuchungen um die Zeit des Stichtermins zugrunde, so daß diese Werte — mit einem maximalen Gesamtfehler von etwa 10% — als individuelle Schwankungen innerhalb der Versuchsreihen gewertet werden können.

Tabelle 5. *Serie: B/i/M (intraperitoneale*

		Ratte Nr.							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Anfangswerte	a) Gewicht in g . .	225	225	285	285	285	275	295	260
	b) Hämoglobin in %	105	100	100	95	95	100	105	95
	c) Erythrocyten Mill./mm³. . .	6,5	6,6	7,1	6,8	6,2	6,6	6,6	7,1
	Einzeldosis mg/kg	20	20	20	20	20	20	29	20
nach 6 Wochen	a) Gewicht in g . .	220	195	260	265	265	275	265	215
	b) Hämoglobin in %	75	80	70	75	70	65	60	55
	c) Erythrocyten Mill./mm³. . .	4,0	4,3	3,7	4,1	5,2	4,8	3,2	3,9
	d) Tüpfelzellen. . .	4	5	6	4	4—5	4	2	4
	e) Polychromatische Erythrocyten .	+++	+	++	+++	++	+	++	++
	f) Porphyrin in γ-%	310	330	300	360	750	520	690	700
	g) Spez. Gewicht des Harns	1030	1027	1023	1044	1060	1050	1052	1059
	h) p_H des Harns. .	6,5	7	8	7,5	6,5	7,5	7	7,5
nach 12 Wochen	a) Gewicht in g . .	220	200	—	—	210	210	290	220
	b) Hämoglobin in %	70	75	—	—	70	60	85	80
	c) Erythrocyten Mill./mm³. . .	8,9	8,9	—	—	5,3	6,2	6,9	5,7
	d) Tüpfelzellen. . .	2—3	3	—	—	6	3—4	3	3
	e) Polychromatische Erythrocyten .	++++	+++	—	—	++++	++	++	+
	f) Porphyrin in γ-%	180	140	—	—	320	—	60	100
	g) Spez. Gewicht des Harns	1054	1049	—	—	1052	—	1050	1053
	h) p_H des Harns. .	8—9	8	—	—	7—8	—	7	7—8
	i) Gesamtdosis in mg/kg	260	260	200	200	260	260	260	260
	k) Gestorben nach Wochen . . .	—	—	5	7	—	12	—	—

In den Tabellen bedeutet:

\+ mindestens 1 solche Zelle je Gesichtsfeld
\+ + „ 3—5 solcher Zellen je Gesichtsfeld

Unter diesen Umständen scheinen — trotz der relativ geringen Zahl der Tiere — diese *Werte vergleichbar*, und die Tabellen zeigen, daß zum ersten Stichtermin die höchsten Porphyrinwerte der Tiere der Serie B/i/W etwas über den niedrigsten der Serie B/i/M liegen, durchschnittlich zeigten also die *B/i/M-Tiere eine höhere Porphyrinausscheidung als die B/i/W-Tiere.*

Ferner fällt auf, daß durchschnittlich die Tiere mit höherer Porphyrinausscheidung auch ein höheres *spezifisches Gewicht des Harns zeigten.*

Die spezifischen Gewichte dürfen hier nur relativ gewertet werden. Die pyknometrische Messung liefert zwar sehr genaue Werte, wir konnten aber die kleinen

Bleiverabreichung Milchfütterung).

Ratte Nr.											
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
275	270	290	300	285	280	225	220	245	255	205	200
100	100	100	100	90	95	100	95	90	95	105	95
6,1	5,9	5,8	6,8	5,8	7,0	6,2	6,4	5,9	6,3	6,2	6,0
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
235	270	250	275	285	255	210	215	220	210	250	265
75	70	60	60	85	70	70	60	70	70	80	80
4,2	4,8	4,2	3,6	5,4	5,0	4,8	3,5	4,3	4,5	5,8	4,2
4—5	5	5	4	3	4	3	4	4	2	3	2
+++	++	++	++++	+++	++	++++	++	++	+++	++	+
730	630	620	780	600	560	420	400	510	720	380	400
1062	1060	1059	1057	1039	1053	1049	1045	1042	1049	1033	1032
8	7,5	8	7	8	8	8	9	8	7	8	8
200	255	190	210	—	235	150	240	210	155	275	270
70	80	—	—	—	—	—	60	65	—	80	80
5,0	7,4	—	—	—	—	—	5,8	6,1	—	6,3	4,9
3	3	—	—	—	—	—	3	3—4	—	2	2
+++	+++	—	—	—	—	—	+++	++++	—	++	++
—	240	—	—	—	—	—	190	—	—	200	150
—	1051	—	—	—	—	—	1043	—	—	1044	1037
—	8	—	—	—	—	—	7—8	—	—	8	8
260	260	260	260	260	260	260	260	260	240	260	260
9	—	12	12	10	10	11	—	13	11	—	—

+++ etwa 10 solcher Zellen je Gesichtsfeld
++++ über 10 „ „ „ „

Mengen Harn nicht durch ein Mulltuch filtern, sondern ließen sie eine Zeitlang in einem Reagensglas stehend sedimentieren. Daher können durch gröbere Schwebeteilchen die ermittelten Werte sämtlich etwas zu hoch liegen. Da wir hierbei jedoch ganz gleichmäßig mit allen Harnen verfuhren, dürften die Werte immerhin miteinander vergleichbar sein.

Die p_H-*Werte des Harns* seien hier nur mitgeteilt. Rückschlüsse lassen sich unseres Erachtens daraus nicht gewinnen, um so mehr, als es sich um Harne handelt, die während 24 Std gelassen wurden und während der Zeit ihres Stehens in den Harnröhrchen in ihrem Säurewert verändert sein können.

Dies ist auch bei den Porphyrinwerten zu bedenken. Da der Porphyringehalt des Harns, insbesondere unter Lichteinwirkung schon in 24 Std beträchtlich sinkt (mindestens um 20%), sind die ermittelten Porphyrinwerte mit großer Wahrscheinlichkeit niedriger als die nicht zu ermittelnden der frisch gelassenen Harne.

Tabelle 6. *Serie: B/i/W (intraperitoneale*

		Ratte Nr.							
		21	22	23	24	25	26	27	28
Anfangswerte	a) Gewicht in g. . .	235	235	290	290	265	245	240	260
	b) Hämoglobin in % .	100	85	95	95	85	90	105	90
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . . .	5,8	6,0	6,3	6,5	5,3	6,5	5,9	5,4
	Einzeldosis mg/kg	20	20	20	20	20	20	20	20
nach 6 Wochen	a) Gewicht in g. . .	205	195	285	270	290	230	230	—
	b) Hämoglobin in % .	60	55	90	90	70	75	80	—
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . . .	3,0	3,8	5,4	5,8	4,1	4,7	5,1	—
	d) Tüpfelzellen . . .	4	2	2	2	2	2	3	—
	e) Polychromatische Erythrocyten . .	++	+++	+	+++	+++	++	++	—
	f) Porphyrin in γ-%	230	215	300	390	300	290	190	—
	g) Spez. Gewicht des Harns	1030	1014	1039	1041	1049	1023	1030	—
	h) p_H des Harns . .	6—7	7—8	7	8	7—8	8	8	—
nach 12 Wochen	a) Gewicht in g. . .	215	—	290	270	290	225	265	—
	b) Hämoglobin in % .	60	—	85	80	70	85	80	—
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . . .	4,7	—	7,0	6,7	4,0	6,6	7,9	—
	d) Tüpfelzellen . . .	4	—	3	2	2	5	3	—
	e) Polychromatische Erythrocyten . .	++	—	++	++	+++	++	++	—
	f) Porphyrin in γ-%	100	—	140	150	140	80	170	—
	g) Spez. Gewicht des Harns	1034	—	1045	1046	1031	1029	1047	—
	h) p_H des Harns . .	7	—	7—8	8	7	7—8	7	—
	i) Gesamtdosis in mg/kg	260	200	260	260	260	260	260	100
	k) Gestorben nach Wochen	13	6	13	—	—	—	—	2

Zum zweiten Stichtermin war kein deutlicher Unterschied in den Porphyrinausscheidungen beider Serien festzustellen, doch waren die ausgeschiedenen Mengen bei den B/i/W-Tieren relativ weniger gesunken als bei den B/i/M-Tieren.

Entgegen dem beim Menschen bekannten Symptom der spastischen Obstipation zeigten die meisten Tiere dieser Serien *enteritische Erscheinungen*. Obstipation wurde in keinem Fall — auch bei der Sektion nicht — beobachtet.

Die Konsistenz des Kots war bei den Injektionen regelmäßig zu beobachten, da die Tiere hierbei Kot ließen. Bei verschiedenen Tieren wurde dabei dünnbreiiger, teilweise flüssiger Kot beobachtet, was mit den Beobachtungen des Darminhalts bei den meisten Sektionen in Einklang steht.

Wesentlich und für unsere Fragestellung quantitativ verwertbar schienen uns zum Teil die *Beobachtungsergebnisse* an den Tieren. Wir

Bleiverabreichung, Wasserfütterung).

Ratte Nr.											
29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
290	260	235	220	305	300	210	225	210	220	215	190
95	100	95	95	105	105	95	95	95	95	100	95
5,3	5,4	5,3	6,3	6,6	6,6	5,4	5,9	6,5	5,9	5,8	6,4
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
230	240	235	200	285	270	195	220	220	210	215	225
70	90	75	50	65	60	70	65	80	75	85	75
4,9	4,4	5,2	3,0	4,3	3,3	4,3	4,0	4,4	5,4	5,2	4,6
5	3	2	2	0	2	0	1	2	2—3	4	3
+++	++	++	++++	++	++	++	+	+	+++	+++	++
—	400	290	360	180	180	230	440	340	410	400	430
—	1069	1034	1051	1043	1054	1035	1049	1060	1040	1056	1058
—	6	6—7	6	8	8	7	7	6	7	8	8
—	250	235	—	255	—	215	220	280	220	260	255
—	75	65	—	70	—	70	60	70	70	80	75
—	8,4	7,0	—	5,5	—	4,5	5,7	7,4	7,1	8,8	7,5
—	2	4—5	—	3	—	5	3	3	2	2	3—4
—	++	+++	—	++++	—	++++	++	+	+++	+++	+++
—	280	210	—	120	—	300	280	50	80	280	320
—	1049	1044	—	1057	—	1043	1051	1027	1030	1039	1034
—	6	7—8	—	8	—	8	7	8	7	7	6
160	260	260	200	260	200	260	260	260	260	260	260
6	—	—	7	—	6	14	14	—	—	—	—

konnten den drohenden Exitus eines Tieres ziemlich sicher an seiner Apathie, Freßunlust, mehr noch am struppigen Fell und stärkeren Milbenbefall ablesen (s. Abb. 3 und 4).

Zu den Fellveränderungen, insbesondere dem Milbenbefall ist zu sagen, daß sie vorwiegend durch geringeres Säuberungsbedürfnis der Tiere mit zunehmender Apathie verursacht sein dürften. Die Hauptbeschäftigung einer gesunden Ratte besteht neben dem Fressen im Putzen und Lecken des Fells; sie ist derartig gelenkig, daß sie dabei praktisch alle Körpergegenden gleichmäßig gut erreichen kann. Eine gesunde Ratte bekommt auf Grund dieses Verhaltens selten Milben, wenn dies einmal vorkommt, sind sie (z. B. durch einmaliges Einstäuben mit Jacutinstreupuder) leicht zu vernichten; dies gelingt bei kranken milbenbefallenen Tieren nicht oder nur vorübergehend. Wir konnten gesunde Ratten beobachten, die über Wochen täglich enge Berührung mit milbenbefallenen Tieren hatten, selbst aber keine bekamen.

Bis auf zwei Ausnahmen zeigten nun die B/i/M-Tiere gegen Ende der Vergiftungszeit allgemein ein deutlich schlechteres *Aussehen* als die

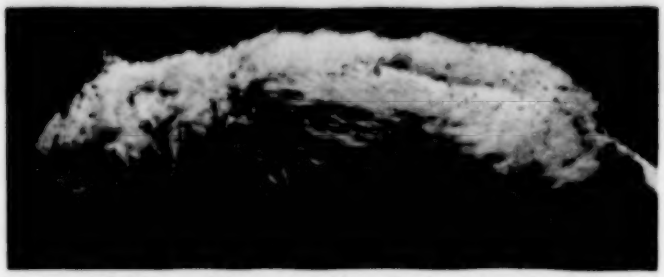

Abb. 3. Schwer bleivergiftete von Milben befallene Ratte 24 Std ante exitum. (Serie B/i/M.)

Abb. 4. Ratte der Abb. 3 von vorn: typisch apathische Haltung der schwer bleivergifteten Ratte.

Abb. 5. Bleivergiftete Ratten, die mit Milch ernährt wurden. Der Zustand des Felles und die apathische Haltung waren charakteristisch für die Tiere der Serie B/i/M.

B/i/W-Tiere. Wir zeigen in den Abb. 5 und 6 zum Vergleich 2 Tiere jeder Serie durchschnittlichen Aussehens. Abb. 7 zeigt ein gesundes

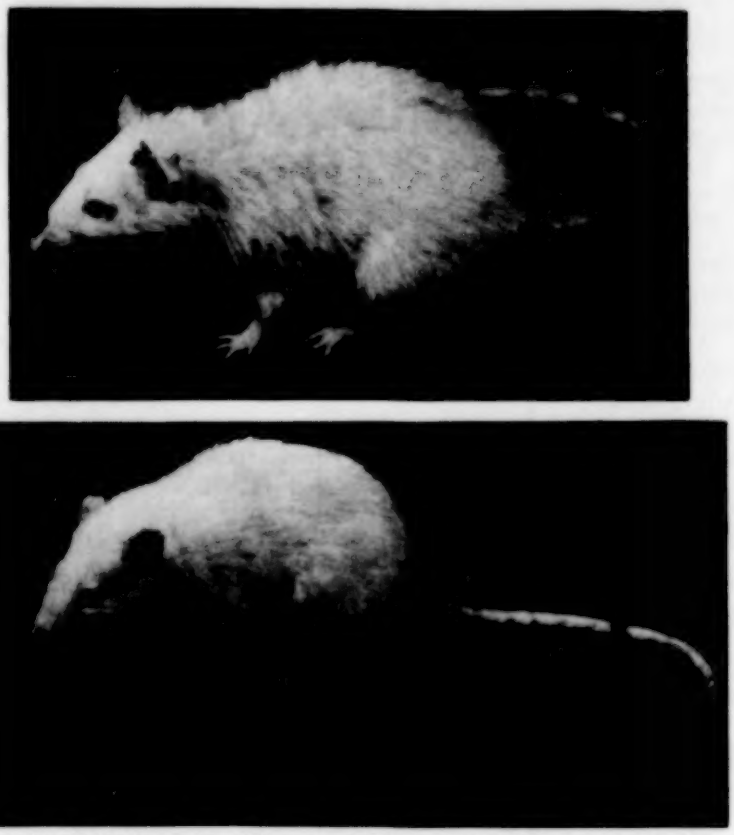

Abb. 6. Bleivergiftete Ratten, die Wasser erhielten. Verglichen mit den Tieren der Serie B/i/M (Abb. 3—5) zeigten diese Ratten einen besseren Zustand des Felles und größere Lebhaftigkeit.

Abb. 7. Gesundes Kontrolltier. (Zum Vergleich mit den Abb. 3, 4, 5 und 6.)

Kontrolltier. Ebenso war auch bei den B/i/W-Tieren die *Motorik* lebhafter, teilweise auch die *Freßlust* größer, insbesondere zeigte sich hier ein deutlicher Unterschied beider Serien während der Erholungszeit.

Tabelle 7a. *Serie: B/o/M (orale Bleiverabreichung, Milchfütterung).*

		Ratte Nr.									
		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Anfangswerte	a) Gewicht in g .	250	230	180	190	205	200	175	175	210	215
	b) Hämoglobin %	90	95	90	90	100	105	100	90	100	105
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . .	5,7	5,8	4,9	5,8	5,7	6,7	6,3	5,2	6,0	6,1
	Einzeldosis mg/kg . . .	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
nach 15 Wochen	a) Gewicht in g .	265	240	—	280	260	210	240	280	—	265
	b) Hämoglobin %	90	85	—	95	90	105	95	90	—	90
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . .	6,2	4,5	—	5,7	4,9	6,4	6,8	5,9	—	6,3
	d) Tüpfelzellen . .	2	5	—	3	3	3—4	0	2	—	0
	e) Polychromat. Erythrocyten	+	0	—	++	++	++	+	++	—	+++
	f) Porphyrin in γ-%	130	150	—	110	120	90	140	80	—	120
	g) Spez. Gewicht des Harns .	1050	1049	—	1043	1048	1031	1043	1051	—	1055
	h) p_H des Harns .	8	9	—	8	8	8	8—9	8	—	7—8
	i) Gesamtdosis in mg/kg . . .	2,3	2,3	1,05	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	0,95	2,3
	k) Gestorben nach Wochen . .	—	—	9	—	—	—	—	—	8	—

Tabelle 7b. *Serie: B/o/W (orale Bleiverabreichung, Wasserfütterung).*

		Ratte Nr.									
		51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Anfangswerte	a) Gewicht in g .	280	265	195	185	190	200	235	240	215	220
	b) Hämoglobin %	95	100	90	100	90	95	105	85	110	105
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . .	6,2	5,6	5,8	6,1	5,1	5,6	6,4	4,9	6,8	5,8
	Einzeldosis mg/kg . . .	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
nach 15 Wochen	a) Gewicht in g .	260	280	280	275	250	280	270	260	210	270
	b) Hämoglobin %	80	85	90	85	95	90	90	90	105	100
	c) Erythrocyten Mill./mm³ . .	7,6	7,7	5,4	7,5	7,8	7,0	7,0	6,3	6,4	5,4
	d) Tüpfelzellen . .	—	2—3	2	0	0	0	0	0	0	0
	e) Polychromat. Erythrocyten	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	f) Porphyrin in γ-%	—	—	etwa 50	etwa 50	etwa 50	etwa 50	etwa 40	etwa 40	etwa 40	etwa 40
	g) Spez. Gewicht des Harns .	—	—	1041	1035	1050	1057	1031	1046	1051	1038
	h) p_H des Harns .	—	—	8	8	9	8—9	7	7—8	9	7—8
	i) Gesamtdosis in g/kg	1,8	2,0	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
	k) Gestorben nach Wochen . .	12	14	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 8. *Serie: Kontrolltiere.*

		Ratte Nr.							
		M 61	+/M 62	+/M 63	+/W 64	+/W 65	W 66	W 67	+/W 68
Anfangswerte	a) Gewicht in g	180	175	175	285	260	255	265	235
	b) Hämoglobin in %	100	100	95	110	105	110	100	90
	c) Erythrocyten Mill./mm³	6,1	5,6	5,3	7,1	6,9	6,0	6,6	5,3
	cm³ NaCl-Lösung	—	8,1	8,1	8,1	8,1	—	—	8,1
Gewichte	Gewicht nach 2 Wochen	185	200	190	300	275	280	280	210
	Gewicht nach 4 Wochen	195	220	200	320	295	285	285	210
	Gewicht nach 6 Wochen	190	210	185	300	265	260	270	205
	Gewicht nach 8 Wochen	215	250	215	330	300	290	285	240
	Gewicht nach 10 Wochen	235	265	230	340	300	300	285	250
nach 12 Wochen	a) Gewicht nach 12 Wochen	260	285	250	360	320	300	300	270
	b) Hämoglobin in % nach 12 Wochen	100	100	95	110	100	110	105	105
	c) Erythrocyten Mill./mm³ nach 12 Wochen	6,1	5,9	6,6	7,6	7,3	6,8	6,9	6,6

M = Milchfütterung; W = Wasserfütterung; + = intraperitoneale Verabreichung von physiologischer NaCl-Lösung.

Wir beobachteten ferner bei 8 Tieren der Serie B/i/M einen deutlichen, bei 3 einen angedeuteten *Bleisaum;* bei 4 Tieren der B/i/W-Serie einen angedeuteten Bleisaum (Abb. 8; einen gesunden Rachen zeigt zum Vergleich Abb. 9). Bläße des Zahnfleisches konnten wir bei diesen und anderen Tieren dieser Serien beobachten. Diese Zahnfleischveränderungen standen jedoch in keinem deutlichen Zusammenhang mit der Ausprägung der übrigen Krankheitssymptome; es gilt hier, wie beim Menschen, daß diese Zahnfleischveränderungen zwar für Bleiaufnahme, nicht aber für die Schwere der Erkrankung sprechen.

Tabelle 9. *Bleigehalt in den Schulterblättern.*
a) Gestorbene Tiere.

Ratte Nr.	Serie	Verabreichtes Blei mg	γ Blei je Schulterblatt	Bleigehalt im Schulterblatt mg-%
3	B/i/M	200	240	9,6
4	B/i/M	200	195	6,5
9	B/i/M	260	30	2,0
13	B/i/M	260	175	11,7
14	B/i/M	260	34	2,3
15	B/i/M	260	290	29,0
18	B/i/M	240	115	10,3
22	B/i/W	200	205	20,5
34	B/i/W	200	280	14,5
21	B/i/W	260	300	20,0

Über die *Bleigehalte der Schulterblätter* der gestorbenen Tiere unterrichtet die Tabelle 9. Auffallend ist hier die unterschiedliche Bleispeicherung im platten Knochen bei gleicher bzw. fast gleicher Bleiaufnahme. Wenn wir auch bei dem geringen untersuchten Tiermaterial keinerlei Rückschlüsse auf den komplizierten Bleistoffwechsel ziehen, so scheint dieser Umstand doch mit einer (selbst bei einem so relativ

Abb. 8. Bleisaum. Der Bleisaum ist das grauschwarze Dreieck am Zahnfleich rechts neben dem oberen rechten Nagezahn. Die Basis der tiefschwarzen Verfärbung an diesem Zahn weist auf den Bleisaum (vgl. Abb. 9).

Abb. 9. Gesundes Zahnfleisch eines Kontrolltieres (zum Vergleich mit Abb. 8).

homogenen Tiermaterial) individuell sehr unterschiedlichen Bleiempfindlichkeit und stoffwechselmäßig unterschiedlichen Bleidisposition zusammenzuhängen, die wir ebenso an verschiedenen anderen Symptomen beobachten konnten. — Tabelle 10 bringt die *Knochen- und Blutbleibefunde* einiger am Ende der Versuchszeit getöteter Tiere. Die Werte, insbesondere die des Blutes, zeigen hier eine wesentlich größere Einheitlichkeit innerhalb der Serien. Im Hinblick darauf, daß heute die Blutbleiuntersuchung als ein brauchbarer Indicator zur Beurteilung der Schwere einer Bleiintoxikation gilt, dürften die durchweg niedrigeren Werte der Serie B/i/W gegenüber der Serie B/i/M in Zusammenhang mit den übrigen Untersuchungsergebnissen vergleichend verwertbar sein.

Tabelle 10. *Bleigehalt in Blut und Schulterblättern.*
b) Getötete Tiere.

Ratte Nr.	Serie	Verabreichtes Blei mg	Bleigehalt je Schulterblatt in γ γ/Schulterblatt	Bleigehalt in je Schulterblatt mg-%	γ Blei je 100 g Blut
1	B/i/M	260	220	8,8	108
2	B/i/M	260	340	10,8	105
5	B/i/M	260	330	13,7	210
7	B/i/M	260	330	11,0	1200[1]
10	B/i/M	260	—	—	109
24	B/i/W	260	200	9,1	85
39	B/i/W	260	320	12,8	84
40	B/i/W	260	350	13,8	92
30	B/i/W	260	—	—	83
31	B/i/W	260	210	16,1	—
42	B/o/M	2300	100	2,8	56
50	B/o/M	2300	126	2,5	38
58	B/o/W	2300	35	1,0	17
60	B/o/W	2300	60	1,5	27
68	+/M	—	5	0,14	17

[1] Untersuchungsfehler.

Die *Sektionsbefunde* und die *pathologisch-histologische Untersuchung* der Organe, insbesondere von Leber und Niere, ergaben *keine* auffällig *unterschiedlichen Veränderungen* beim Vergleich beider Serien. Dies gilt auch für die Lebern und bestätigt das Ergebnis unserer *Leberfunktionsprüfungen* (Tabelle 12), wo wir keinen deutlichen Unterschied in der Kohlenhydrattoleranz bei Tieren feststellen konnten, die stark unterschiedliche Porphyrinausscheidungen zeigten.

Bei der *Sektion* zeigten alle Tiere eine Hyperämie der Bauchorgane, breiigen bis flüssigen Kot im Darm, im übrigen aber einen uncharakteristischen Befund. Wir fanden oft kleinste bis stecknadelkopfgroße Blutpunkte auf der Magenschleimhaut, die sich histologisch als hämorrhagische Defekte der Schleimhaut mit Fettzellbeimengungen und Wandschäden der Gefäße in der Nachbarschaft darstellten. Wahrscheinlich sind solche Gefäßwandschäden an anderer Stelle als Todesursache bei 2 Tieren (B/i/M 9 und B/i/W 34) anzusehen, die plötzlich und nicht im Einklang mit dem sonstigen Befund an einer Verblutung in die Bauchhöhle starben. — Bei Tier B/i/M 15 fand sich im Darm ein Bandwurm (histologisch: Diphyllobothrium latum), einige Tiere starben an den oben erwähnten Injektionsgeschwüren der Bauchwand, einige an einer (histologisch bestätigten) Pneumonie.

Pathologisch-histologische Veränderungen der Organe. Die *Lebern* zeigten unterschiedlich verminderten Glykogengehalt, durchgehend periphere Verfettungen geringen bis erheblichen Grades, auch der KUPFFERschen Sternzellen, unterschiedlich starke Faservermehrung bis zu ausgesprochen cirrhotischen Veränderungen (in einigen Fällen). Knötchenförmige Nekrosen mit zellig-granulomatösem Umbau, gelegentlich schon deutliche Desmo- und Histiolyse, unterschiedlich schwache Eisenreaktion; fast durchweg Prästase bis Stase, gelegentlich geringe Sklerose in der engeren Umgebung der Gefäße. Bei den meisten Tieren konnten die Schäden als reversibel in einigen Fällen bereits als unbedingt irreversibel angesprochen werden.

Tabelle 11. *Leberfunktionsproben.*

	Ratte Nr.	
	B/i/M 11	M 68 (Kontrolltier)
Verabreichter Zucker .	je 500 mg d(+)Galaktose in 3 cm³ Wasser per Magensonde (nach 20 min je 6 cm³ Wasser)	
Harnmenge nach 2 Std	2 cm³	4 cm³
Darin Zucker insgesamt	250 mg	105 mg
Harnmenge nach 10 Std	7 cm³	8 cm³
Darin Zucker	105 mg	Spuren
Gesamtausscheidung in mg	355 mg	etwa 150 mg
Gesamtausscheidung in % der zugeführten Menge	71 %	etwa 23 %

Die *Nieren* zeigten etwas geschwollene Glomerula, trübe Schwellung am Epithel der gewundenen Harnkanälchen und Ablagerung von braunem Pigment, perivasculäre und allgemein interstitielle Zellanhäufungen, vereinzelt feinere Schrumpfherdchen, Ansätze cirrhotischer Mesenchymvermehrung; interstitielles Ödem und interstitielle unterschiedliche Fettablagerung, vereinzelt beginnende Auflösung und Durchlässigkeit der Gefäßwand der mittleren Arterien, Blutungsherde; häufig entzündliche Veränderungen am Nierenbecken, teils granulierend, teils schwerste eitrig-nekrotische schon subchronische Veränderungen mit Bindegewebsbeteiligung und beginnendem Einbruch in das Mark.

Milz. Schwellung des Follikelapparates, Sinuskatarrh, mäßig gesteigerter Blutzerfall.

Magen und Darm. Gefäßwandschädigungen, gelegentlich entzündliche Veränderungen des Darmes bis zu nekrotisierender Enteritis, geringe Schwellung des lymphatischen Gewebes. Die untersuchten *Gehirne* waren nicht auffällig verändert.

Die Tiere B/i/W 71, 72 und 75 des Vorversuchs wurden nach diesem 6 Wochen von der Bleiapplikation ausgesetzt, während dieser Zeit erholten sie sich nach Gewicht und Aussehen schnell. Sie wurden darauf weitere 8 Wochen mit den gleichen Einzeldosen wie während des Vorversuchs vergiftet, dann wieder ausgesetzt. Nach weiteren 10 Wochen

Tabelle 12. *Leberfunktionsproben.*

	Ratte Nr.			
	B/i/M 16	B/i/M 13	B/i/W 7	B/i/W 16
Verabreichter Zucker	250 mg d(+)Gelaktose in 3 cm³ Wasser. Weitere Wasserzufuhr nach 30 und 60 min			
Gesamtausscheidung nach 4 Std . . .	50 mg	200 mg	190 mg	etwa 100 mg
Ausscheidung in % der Belastung . .	20 %	80 %	76 %	etwa 40 %

Erholungszeit zeigten sie eine Überschreitung des Anfangsgewichts, von gesunden Ratten nicht unterscheidbares Aussehen, nur noch sehr leichte Anämie, dagegen 3000—5000 klassische Tüpfelzellen je Kubikmillimeter, etwa 10000—15000 polychromatische Zellen und eine Porphyrinausscheidung von etwas über 100 γ-%. Der pathologisch-histologische Befund war im wesentlichen der gleiche wie bei den Tieren des Hauptversuchs, die einen mittelschweren Leberschaden erlitten.

Die oralen Serien (Tabelle 7).

Bei einer zweimal wöchentlichen Einzeldosis von 75 mg/kg war nach 5 Wochen noch keine Bleierkrankung zu diagnostizieren. Wir steigerten die Dosis und verabreichten das Bleiacetat dreimal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis je Tier von 2,3 g/kg. Trotz dieser hohen Dosierung war nach 15 Wochen nur eine eben beginnende Bleivergiftung festzustellen. Trotzdem unterschieden sich die Vergleichsserien deutlich durch eine unterschiedlich hohe und innerhalb der Serie sehr wenig streuende *Porphyrinausscheidung*. Die B/o/M-Tiere schieden sämtlich um 100 γ-% aus, bei den B/o/W-Tieren war die Ausscheidung so gering, daß wir sie bei der kleinen Harnausgangsmenge nicht mehr bei jedem Tier einzeln messen konnten. Wir ermittelten die in Tabelle 7 wiedergegebenen Kollektivwerte von je 4 Tieren in der Größenordnung von 50 γ-%.

Das *Sterben* einiger Tiere ist nicht primär auf eine Bleiintoxikation zurückzuführen. Das Tier B/o/M 43 starb allerdings plötzlich unter starken Krämpfen, die Todesursache blieb unklar, möglicherweise hat hier eine Bleischädigung des ZNS vorgelegen; bei den anderen 3 Tieren konnte eine nicht primär mit der Bleivergiftung zusammenhängende Todesursache festgestellt werden (2mal Bandwurm, 1mal Pneumonie).

Aussehen und *Allgemeinverhalten* der überlebenden Tiere war innerhalb beider Serien bis zum Ende gut.

Die Ergebnisse der *Knochen- und Blutuntersuchung* auf Bleigehalt (Tabelle 10) an je 2 Tieren zeigten am Bleigehalt des platten Knochens wieder eine mäßige Streuung, auffallend ist auch hier wieder, daß die Blut(und hier auch die Knochen)werte der B/o/W-Tiere niedriger liegen als die der B/o/M-Tiere.

Sektionsbefunde und pathologisch-histologische Untersuchungen ergaben auch bei diesen Vergleichsserien keine Unterschiede.

In den *Lebern* war der Glykogenbestand meist noch gut, geringe Verfettungen der Leberzellen und der Kupfferschen Sternzellen, gelegentlich beginnende Hämosiderose der Kupfferschen Sternzellen, zum Teil beginnende knötchenförmige Zellwucherungen (lympho-histiocytäre Granulome), vereinzelt kleine, schon retotheliale umgebaute Läppchennekrosen.

Die *Nieren* zeigten eine mäßige Schwellung des Parenchyms, geringes interstitielles Ödem, beginnende Verfettungen im Epithel der gewundenen Harnkanälchen und der dünnwandigen Gefäße, vereinzelt kleine rundliche Zellvermehrung im Zwischengewebe, geringe Reizzustände an der Nierenbeckenschleimhaut.

Am *Magen* fanden sich geringe Reizzustände der Schleimhaut und der Submucosa, gelegentlich entzündliche polypös verdickte Schleimhaut, entzündliche Granulationen mit Dickenzunahme der Submucosa, einzelne breite Erosionen mit Übergang in flache Ulcerationen, feine bröckelige und blutig-schorfige Erweichungen im Bereich fettig verstopfter Capillaren.

Im *Darm* zeigte sich ein mäßig starker Katarrh bis zu kräftig katarrhalischer Enteritis in der oberen Schleimhaut, teilweise bis zur Submucosa. Erhebliche Schwellung der submukösen Lymphfollikel.

Kontrolltiere (Tabelle 8).

Diese Tiere zeigten sämtlich — gleich mit welchem Nahrungsgemisch und ob sie mit oder ohne Milch ernährt wurden — eine ständige, teilweise beträchtliche Gewichtszunahme, keinerlei pathologisches Verhalten ihres Blutbildes und keine feststellbare Porphyrinausscheidung.

Diese muß — nach Kollektivuntersuchungen und starker Konzentration des Extraktes — sicher unter 10 γ-% gelegen haben; auf eine genaue Bestimmung der Höhe der physiologischen Porphyrinausscheidung dieser Tiere verzichteten wir.

Der *Bleigehalt* der Schulterblätter und des Blutes eines dieser Tiere ist aus Tabelle 10 ersichtlich.

Die pathologisch-histologische Untersuchung von Leber und Niere dieser Tiere ergab keine bedeutenden Veränderungen.

Die *Lebern* waren glykogenreich, ganz vereinzelt fanden sich kleine Zellknötchen und eine geringe Verfettung der KUPFFERschen Sternzellen, sonst nichts Bedeutendes.

Die *Nieren* zeigten gelegentlich stäubchenförmige Verfettungen im Epithel der gewundenen Kanälchen und geringe Schwellung. Das Zwischengewebe war nicht gereizt. Sonst fand sich nichts Auffälliges.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Besprechung der Ergebnisse der Versuchsreihen geschieht hier nur unter dem Gesichtspunkt der Fragestellung unserer Arbeit: Kann ein Unterschied in der Schwere der Bleierkrankung im Tierexperiment beobachtet werden, wenn sich die Vergleichsserien nur dadurch unterscheiden, daß die einen Tiere Milch, die anderen Wasser erhalten?

Hinsichtlich einer quantitativen Bewertung der verschiedenen Symptome konnten wir folgendes feststellen:

1. Eine deutliche Unterscheidung zwischen subakuter bis subchronischer Verlaufsform gegenüber einer chronischen ist klinisch und pathologisch nicht zu stellen.

Das Tier B/i/W 76 zeigte bei einer deutlichen subakuten bis subchronischen Verlaufsform alle klinischen Symptome einer Bleivergiftung, es wies den stärksten beobachteten Leberschaden bei schon deutlicher Bindegewebsbeteiligung auf. — Andererseits zeigten die Tiere B/i/W 71, 72 und 75 und einige Tiere der Hauptversuchsserien B/i/M und B/i/W bei gleichen klinischen Symptomen Leberschädigungen, die bei noch längerer Bleiexposition mit Sicherheit zu dem gleichen Leberbefund mit ausgebildeter Cirrhose geführt hätten.

2. *Wenig verwertbar* zur Beurteilung der Schwere einer Bleierkrankung scheinen zu sein: *Bleisaum*, basophile *Tüpfelung* und *Erythrocytenzahl*, wahrscheinlich auch der *Bleigehalt* des platten *Knochens*. Bedingt und nur im Zusammenhang mit anderen Symptomen verwertbar erscheinen *Körpergewicht*, *Hämoglobingehalt* und *Zustand des Felles*. Zum Vergleich *verwertbar* erscheinen die *pathologisch-histologischen Untersuchungen* mindestens von Leber und Niere.

Die Summe der pathologischen Befunde sprechen deutlich im Sinne der Bleivergiftung als einer *Allgemeinerkrankung* unter bevorzugter Schädigung der Leber und der Niere.

3. Eindeutig verwertbar erscheinen — und zwar nur unter der Bedingung einer genau gleichen experimentellen Bleiexposition nach Dosis und Vergiftungszeit — die *quantitative Bestimmung der Koproporphyrinausscheidung* im Harn, ferner die *Blutbleibestimmung*.

4. Selbst an einem so relativ homogenen Tiermaterial wie dem von uns untersuchten konnte eine teilweise sehr unterschiedliche *Bleidisposition* festgestellt werden.

Die pathologisch-histologischen Befunde zeigen, daß bei einigen Ratten die Leberschädigung, bei anderen gleich exponierten der Nierenschaden überwiegt. Bei Tier B/i/W 32 wurde hinsichtlich des Leberbefundes vom Pathologen eine stärkere *Bleisensibilität* angenommen, die schon zur Gruppe der Allergien gehöre. Dagegen zeigten die Tiere B/i/M 19 und 20 über die ganze Versuchszeit eine ständige erhebliche Gewichtszunahme, völlig gesundes Aussehen und Verhalten und unerhebliche Organveränderungen, sie schieden aber eine beträchtliche Menge Porphyrin aus.

Vergleichend läßt sich zu den Ergebnissen der Untersuchungen hinsichtlich unserer Fragestellung folgendes sagen:

1. Die *Blutbefunde* und die *pathologischen Befunde* lassen keinen Unterschied zwischen den Vergleichsserien deutlich werden. Desgleichen konnten wir mit einigen *Leberfunktionsproben* (Tabelle 11 und 12) zwar an den bleivergifteten Tieren der intraperitonealen Serien eine deutliche Herabsetzung der Kohlenhydrattoleranz der Leber gegenüber gesunden Kontrolltieren feststellen, jedoch keinen Unterschied zwischen den Tieren der Serien B/i/M und B/i/W.

2. An den zum quantitativen Vergleich eindeutigen Symptomen fällt es auf, daß die mit Milch versorgten Tiere *durchweg* den *Eindruck* einer *schwereren Bleiintoxikation* erweckten als die Tiere, welche Wasser erhielten. Der *Allgemeinzustand* sprach im gleichen Sinne und unterstrich damit die Ergebnisse der *Porphyrinbestimmung* und der *Bleikonzentrationen im Blut*.

Wenn die Unterschiede bei den gefundenen Blutbleiwerten auch nicht erheblich waren, so muß doch auffallen, daß diese ausnahmslos den Eindruck bestätigten, den wir durch die Laboruntersuchungen und die Beobachtung der Tiere am Ort erhielten.

Eigenartig erscheint es, daß nicht nur die oralen Serien solch unterschiedliches Krankheitsbild aufwiesen, sondern — wenn auch geringer — ebenso die intraperitonealen, bei denen die Aufnahme des Bleis ja parenteral erfolgt und ein Einfluß der enteralen Milchaufnahme nicht ohne weiteres einzusehen ist.

Dennoch läßt die folgende Beobachtung eine solche Beziehung noch wahrscheinlicher werden. Nach 4 Versuchswochen (als die Tiere der Serie B/i/M deutlich schlechter gediehen) entzogen wir 2 Tieren der Milchserie die Milch und gaben ihnen statt dessen Wasser. Beide Tiere (B/i/M 7 und 8) hatten zuvor sehr hohe Porphyrinausscheidung, starken Gewichtsverlust und ein sehr schlechtes Aussehen gezeigt; wir vermuteten ihren Exitus während der nächsten Wochen. Diese Tiere erholten sich in den folgenden Wochen auffallend gut und zeigten gegen Ende der Erholungsphase (zum Unterschied von allen anderen Ratten dieser Serie) ein sehr gutes Aussehen, einen leichten Gewichtsanstieg, einen auffallend höheren Hämoglobingehalt und die niedrigste Porphyrinausscheidung von allen Tieren der Serie B/i/M (s. Tabelle 5). Obwohl es sich nur um 2 Tiere handelt, war diese Veränderung so überraschend und einzigartig innerhalb dieser Serie, daß uns diese *Beobachtung sehr deutlich im Sinne einer vergiftungsfördernden Wirkung der Milch* zu sprechen scheint.

3. Von den schwerer vergifteten Tieren der intraperitonealen Serien *starben mehr Milch- als Wassertiere* (Tabelle 13, Abschn. II). Zieht man die an sekundären Todesursachen (Bandwurm, Peritonitis durch Durchbruch von Bauchwandnekrosen) gestorbenen Tiere (Absch. III dieser Tabelle) ab, so erhöht sich diese Differenz noch (Abschn. V), berücksichtigt man auch die Tiere nicht, die (mittelbar) an einer Pneumonie oder Verblutung starben (Abschn. IV), so wird diese Differenz noch größer (Abschn. VI).

Wir werten diese unter 2 und 3 aufgeführten Unterschiede im Hinblick darauf, daß die geringe Zahl der untersuchten Tiere eine statistische Auswertung der Ergebnisse nicht gestattet, nicht in dem Sinne, daß wir eine die Bleivergiftung fördernde Wirkung der Milch als sicher hinstellen wollen. Fassen wir die Unterschiede jedoch als biologische Streuung auf, so darf wohl festgestellt werden — da alle Unterschiede zu ungunsten der Milchtiere sprechen —, daß sie uns zu der Aussage führen, *eine vorbeugende oder therapeutische Schutzwirkung der Milch bei chronischer Bleivergiftung ist nach unseren Tierexperimenten nicht festzustellen.* Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit gesagt werden, daß eine solche Schutzwirkung im Tierexperiment an weißen Ratten nicht vorkommt. Verschiedene Ergebnisse lassen sogar eine die Bleivergiftung befördernde Wirkung der Milch als sehr wahrscheinlich annehmen, da diese Ergebnisse sich auf mehrere Symptome beziehen und im gleichen Sinne von verschiedenen Untersuchern festgestellt wurden.

Tabelle 13. *Vergleich der Anzahl der gestorbenen Tiere im Hinblick auf die Todesursachen.*

		Serie	
		B/I/M	B/I/W
I	Anzahl der Versuchstiere jeder Serie	20	20
II	Insgesamt gestorbene Tiere	11	9
III	Tiere, die nicht mittelbar oder unmittelbar an Pb-Vergiftung starben	1	2
IV	Mittelbar an Pb-Vergiftung gestorbene Tiere . .	1	2
V	Gestorbene Tiere ohne die der Spalte III	10	7
VI	Gestorbene Tiere ohne die der Spalten III und IV	9	5

Im Hinblick darauf, daß die chronische Bleivergiftung an der Ratte in den meisten Symptomen der beim Menschen bekannten analog ist, kann angenommen werden, daß auch für den Menschen kein Grund zu der Annahme besteht, die Milch übe bei dieser Krankheit eine Schutzfunktion aus. Im Hinblick auf eine nach unseren Untersuchungen wahrscheinlich gewordene vergiftungsfördernde Wirkung der Milch dürfte bei der Verabreichung von Milch an bleikranke oder bleigefährdete Personen die größte Zurückhaltung am Platze sein.

Zusammenfassung.

Die von Arbeitsmedizinern allgemein abgelehnte Schutzfunktion der Milch gegenüber Blei, die in Laienkreisen aber vielfach angenommen wird und gegenwärtig noch in verschiedenen bleigefährdenden Betrieben zur regelmäßigen Abgabe von Milch als angeblichem Prophylaktikum führt, veranlaßte — da man sich zur Beantwortung dieser Frage bisher nur auf recht vage bzw. Jahrzehnte zurückliegende Beobachtungen und Vermutungen stützen konnte — die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsschutz e. V. einen solchen Zusammenhang in einer rund 8 Monate dauernden Experimentalreihe an 100 weißen männlichen Ratten zu prüfen.

Wir fanden in der quantitativen Messung der Koproporphyrinausscheidung im Harn, der quantitativen Bleibestimmung im Blut und auch in der pathologisch-histologischen Beurteilung von Leber und Niere der chronisch bleivergifteten Tiere vergleichbare Symptome zur Beantwortung dieser Frage. Nach allen Ergebnissen läßt sich an diesem Tiermaterial eine Schutzfunktion der Milch in dem genannten Sinne mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen, verschiedene Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse lassen sogar eine die Bleikrankheit fördernde Wirkung der Milch als ziemlich sicher erscheinen. Da das Krankheitsbild der Bleivergiftung an der Ratte dem am Menschen bekannten im wesentlichen entspricht, scheint eine Übertragung der Ergebnisse auf die gewerbliche Bleiprophylaxe insofern angebracht, als von einer Gewährung von Milch an bleigefährdete oder -erkrankte Personen dringend abzuraten ist.

Literatur.

Baader, E. W.: Die Rolle der Milch bei Vergiftungen. Ärztl. Dienst DB **14**, 39, 162 (1953). — Buckup, H.: Milch als Arbeitsschutz — ein weitverbreiteter Irrtum. Warnkreuz **1953**, 3/4. — Dhers, V.: Lait et intoxication professionelle. Arch. Mal. profess. **12**, 4 (1951). — *Experimentelle Forschungen* über Bleiaufnahme und Bleiausscheidung (Sammlung von Veröff. aus dem Kettering-Laboratorium für Angewandte Physiologie, Cincinnati-Ohio), deutsch herausgeg. von der Ethyl G.m.b.H., Berlin 1939. — Fikentscher, R.: Quantitative Porphyrin-Bestimmung durch Lumineszenzintensitätsmessung mit dem Stufenphotometer. Biochem. Z. **249**, 257 (1932). — Fikentscher, R., u. K. Franke: Klinische Porphyrinbestimmungen. Klin. Wschr. **1934 I**, 285. — Genot: La lait et les maladies professionelles. Syndicats, Brüssel 1948. Ref. Arbeitsschutz **1949**, 28. — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin. Leipzig 1949. — Koelsch, F.: Lehrbuch der Arbeitshygiene. Stuttgart 1946/47; 3. Aufl. d. I. Bds. Stuttgart 1954. — Lehmann, G.: Ist Milch ein Prophylaktikum? Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1608. — Lendle, L.: Milch als Antidot bei Vergiftungen in medizinhistorischer Schau. Sudhoffs Arch. **37**, 283 (1953). — Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1952. — Niederstadt, D.: Harngewinnung, Aufbereitung und quantitative Porphyrinbestimmung an chronisch bleivergifteten Ratten. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **4**, 118 (1954). — Roche, L.: Manifestations pathologiques dues à l'ingestion abusive de lait utilisé dans un but antitoxique. Arch. Mal. profess. **12** (1951). — Schur, E.: Beitrag zum unsinnigen Milchgenuß bei Vergiftungen. Ärztl. Dienst DB **14**, 159 (1953). — Seyffarth, G.: Kritisches zur Frage der Milchverwendung bei Vergiftungen. Med. Diss. Leipzig 1944. — Tanon: Bulletin de l'Academie de Médecine v. 6. Dez. 1926, S. 432. — Wittgens, H.: Über den Nutzwert der Milch zur Verhütung von Bleivergiftungen. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **3**, 18 (1953). — Ist Milch ein Prophylaktikum? Dtsch. med. Wschr. **1954**, 864.

Weitere Literatur von den Verfassern anfordern.

Dr. med. Heinrich Wittgens, Frankfurt a. M., Unter den Plantanen 1.

Dr. med. Detlef Niederstadt, Göttingen, Jahnstr. 4.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 573—583 (1955).

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes
(Leiter: Prof. Dr. Symanski).

Polyneuritis durch kombinierte gewerbliche Vergiftung mit Kontaktinsecticiden*.

Von

H. Symanski, Saarbrücken.

(Eingegangen am 27. Dezember 1954.)

Zangger, Baader und andere haben immer wieder die Forderung aufgestellt, kasuistische Beiträge von neuen noch nicht so häufig aufgetretenen, durch besondere Umstände hervorgerufenen oder in ihren Ursachen strittig erscheinenden Vergiftungsbildern bekanntzugeben, da sich das Erscheinungsbild der Arbeitspathologie durch immer erneut wechselnde industrielle, chemische und technische Verfahren ständig wandelt.

Aus diesem Grunde wird der vorliegende Fall mitgeteilt, der unter verschiedenen Gesichtspunkten von Interesse ist, nämlich einmal durch die besondere und etwas ungewöhnliche Art und Weise beruflicher Verursachung, zum anderen dadurch, daß sein ätiologischer Zusammenhang vorübergehend bezweifelt wurde und schließlich durch den Umstand, daß das durch diese Substanzen hervorgerufene Krankheitsbild selten ist und offenbar durch besondere Resorptionsbedingungen hervorgerufen wurde.

Der Sachverhalt ist folgender (bemerkenswert und bezeichnend ist auch heute noch, daß der Fall zunächst weder in seiner wahren Natur noch in ätiologischer Hinsicht zutreffend erkannt worden war, bis der Kranke schließlich in einer Universitäts-Nervenklinik landete, wo endlich die gesetzlich vorgeschriebene Berufskrankheitsmeldung, zunächst als „begründeter Verdacht" dem Staatlichen Gewerbearzt gemeldet und eine fachliche Stellungnahme des Verfassers als erwünscht bezeichnet wurde):

Vorgeschichte. Familienvorgeschichte des Patienten o. B. Keine besondere hereditäre Belastung. Geboren 1899. Eigene Vorgeschichte abgesehen von Magengeschwürsoperation mit Schaffung eines neuen Magenausgangs o. B. Fast kein Alkoholgenuß. 5—6 Zigaretten täglich. Keine venerischen Infektionen. Gelegentlich Pepsin-Salzsäure, sonst keine Medikation. 1944 Gelbsucht im Kriege, danach wieder gesund.

Berufsvorgeschichte. Nach Schulentlassung 1913 vorübergehend landwirtschaftlicher Helfer, dann Bergmann, nicht Soldat gewesen. 1925 nach einer Magenoperation 2jährige Ausbildung zum Krankenpfleger und dann als solcher tätig

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

gewesen, zunächst bis 1931 im Krankenhaus und von 1931—1939 in der Praxis eines vielbeschäftigten Knappschaftsarztes. 1939—1949 Lagersanitäter und Herbergsvater.

1950 Eintritt in ein großes Eisenwerk mit 6000 Arbeitern. Dort wurde er zuerst mit Hilfsarbeiten verschiedener Art betraut, bis er im Sommer 1951 anläßlich der Hygiene-Maßnahmen wegen der Kinderlähmungsepidemie als Desinfektor eingesetzt wurde.

Diese Arbeit hat er während 2 Jahren 20 Monate lang ausgeführt, in der Zwischenzeit wurde er mit anderen Hilfsarbeiten beschäftigt.

Diese Desinfektionstätigkeit spielte sich folgendermaßen ab: *Wasch- und Umkleide- sowie Aufenthaltsräume* in Größenordnung von 500—1000 cbm wurden mit 3 Aerosolzerstäubern mit einer *Neocidflüssigkeit* desinfiziert bzw. *entwest*, denn die Aktion wurde vor allen Dingen gegen Flöhe, Kakerlaken und „Krückenmäuse" durchgeführt. Diese Apparate wurden „nach Vorschrift" mit je 200 g der Flüssigkeit beschickt, dann wurden die Apparate in Tätigkeit gesetzt, die Türen und Fenster fest verschlossen und nach 10 min die Apparate wieder nachgefüllt. Diese mußten dann aus technischen Gründen eine $^1/_2$ Std abkühlen, weil sie heiß gelaufen waren, und wurden dann wieder in Tätigkeit gesetzt. Wenn genügend Neocid versprüht war, wurden die Geräte abmontiert, jedoch der Raum noch 2—3 Stdn. unter der Einwirkung der Neocidnebel verschlossen gehalten, dann wurden die Räume geöffnet und gut durchlüftet. Diese Tätigkeit wurde während der 8stündigen Schicht ständig ausgeführt, manchmal sogar auch sonntags. Das Neocid ist eine *ölige Lösung*, mit welcher naturgemäß die *Hände* bei den verschiedenen Prozeduren in *direktem Kontakt* kamen. Außerdem entstand eine gewisse *Durchtränkung* seiner *Arbeitskleidung* und *Unterwäsche* mit dieser Neocidflüssigkeit beim Betreten der zu entwesenden und entwesten Räume. Der Aufenthalt in den zu entwesenden Räumen betrug jedoch jedesmal nur einige Minuten, er mußte jedoch diese Räume mehrfach am Tage betreten. Seine Arbeitskleidung ebenso wie die Unterwäsche wechselte er jeden Abend nach der Schicht und zog Straßenkleidung an und andere Unterwäsche. Wenn er dann morgens beim Beginn der Schicht den Schrank mit der Arbeitsunterwäsche und Arbeitskleidung öffnete, schlug ihm schon der Geruch nach dem Neocid entgegen. Diese Arbeitsunterwäsche wurde alle 8—14 Tage gereinigt, der Arbeitsanzug jedoch blieb der gleiche. Die Hände wurden täglich mehrmals mit Wasser und Seife gewaschen. Patient benutzte beim Betreten der zu entwesenden Räume im allgemeinen ein Dräger-Filteratemschutzgerät mit Aktivkohlefilter. Er zerstäubte monatlich etwa 20—25 Liter der Neocidflüssigkeit.

Während dieser oben geschilderten Tätigkeit hat er irgendwelche anderen Krankheiten nicht durchgemacht. Er hat auch sich selbst nicht mit irgendwelchen Medikamenten selbst behandelt.

Im *Sommer 1953*, etwa 4 Wochen vor Eintritt seiner Arbeitsunfähigkeit Ende Juli 1953, traten langsam *schleichend* folgende *krankhafte Veränderungen* ein. Seiner Frau fiel auf, daß er schlecht aussah, er selbst verspürte *Appetitlosigkeit*. Ausdrückliche Magenbeschwerden, wie im Krankenblatt der Nervenklinik später erwähnt, stellt er in Abrede. Er hatte gelegentlich mal leichte Kopfschmerzen, aber sie waren nicht auffallend. Er hatte keinen Schwindel, keine Trunkenheit, nur einen schlechten Geschmack im Munde, aber Gefühlsstörungen im Bereich der Lippen sind ihm nicht aufgefallen. Zu diesen Beschwerden kam, daß ihm die *Beine von den Knien abwärts schwer* wurden, deswegen nahm er vom 29. 6. bis 11. 7. 53 Erholungsurlaub. Er hat sich geschont und hat viel geruht. Dann nahm er seine gleiche Tätigkeit wieder auf. In den folgenden Tagen wurden die Beine immer schwerer und er *konnte nicht mehr recht laufen*. Er hatte Schmerzen

in den Waden bei jedem Schritt. Er verspürte, wie er auf besonderes Befragen auch angibt, *Kribbeln und Gefühlsstörungen*, doch zuerst traten die *Schmerzen* auf und die *Schwäche*.

Schließlich zog er seinen Hausarzt zu Rate, der ihn sofort ab 24. 7. 53 arbeitsunfähig schrieb und den Verdacht auf eine Venenentzündung äußerte. Patient wurde mit Bettruhe und Salbe behandelt. Das Gefühl in den Füßen war unverändert, er hatte Schmerzen und konnte fast überhaupt nicht gehen. Bis zum 12. 8. 53 blieb Patient zu Hause, wurde dann ins Hospital in N. überwiesen, wo er vom 13. 8.—30. 9. 53 auf der inneren Abteilung behandelt wurde. Zunächst wurde er auch auf Venenentzündung mit Blutegeln behandelt.

Nach kurzer Besserung zunehmende Verschlechterung. *Auch die Hände waren taub* und er hatte ein Ziehen in der rechten Hand, die linke Hand war auch gefühllos, aber nicht so stark wie die rechte. Als der vorher in Urlaub befindliche Chefarzt ihn gesehen hatte, veranlaßte dieser eine nervenfachärztliche Untersuchung, bei welcher eine *toxische Neuritis* festgestellt wurde. Daraufhin erfolgte eine Überweisung in die *Universitäts-Nervenklinik* H., wo er nach 2wöchigem vorübergehendem Aufenthalt zu Hause am 15. 10. 53 aufgenommen und aus Platzmangel wegen Überfüllung der Klinik am 25. 11. 53 wieder entlassen wurde.

Der zu dieser Zeit in der Nervenklinik erhobene neurologische und internistische Befund, soweit hier von Interesse, ergab folgendes: An den Hirnnerven keine Besonderheiten. *Patellarsehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Achillessehnenreflex beiderseits nicht auslösbar. Plantarhyperästhesie, schlaffer Muskeltonus, besonders an den unteren Extremitäten, grobe Kraft deutlich vermindert. Deutliche Peronaeusschwäche.* An den oberen Extremitäten ist die Streckermuskulatur in ihrer groben Kraft herabgesetzt. Der *Gang ist unbeholfen, breitbeinig und unsicher*, angedeuteter Steppergang. Starker feinschlägiger Fingertremor mit Lidflattern beim Augenschluß. Leichte Atrophie der Unterschenkelmuskulatur. *Herabsetzung der Oberflächensensibilität im Bereich des Nervus radialis* an beiden Unterarmen, an den unteren Extremitäten sind hauptsächlich die Versorgungsbereiche des *Nervus peronei* betroffen. Die *Fußsohle* ist beiderseits *hyperästhetisch*, Tiefensensibilität an den unteren Extremitäten leicht gestört. *Knie-Hackenversuch unsicher.* Blindgang unsicher. Eudiadochokinese, jedoch rasche Ermüdbarkeit. Sprache, Lesen, Schrift o. B. Psychisch unauffällig.

Alle Luesreaktionen mehrmals negativ.

Herzstromkurven. Sinustachykardie, kein Anhalt für Myokardschädigung. Blut: Senkung 2/20. Blutbild o. B. Lumbalpunktion: Nonne negativ, Pandy +, Zellen 5/3. Liquor: Zucker 64 mg-%, Gesamteiweiß 271 mg-% Kochsalz 720 mg-%.

Blutzucker: 95 mg-%. Urin o. B.

Röntgen: Magen-Darmpassage. Zustand nach Gastroenterostomie. Kein Anhalt für Ulcus oder Neoplasma.

Röntgen. Schädel: Nichts Pathologisches. Halswirbelsäule o. B. Zwischen 6. und 7. Verschmälerung der Bandscheibe, die Wirbelkörper dort zeigen Zackenbildung. Leichte spondylotische Zacken an Wirbelkörper 2.—4. Geringe Verschmälerung der Bandscheibe zwischen 2. und 3. LWK.

Gewicht 55,5 kg bei der Entlassung.

Unter der Behandlung mit Massagen und 4-Zellenbädern, Vitascorbol, Becocyme und Prostigmine *wesentliche Zurückbildung der Parese* der *Peronaeusgruppe*, Patellarsehenreflexe wieder auslösbar. Plantarhyperästhesie zurückgegangen. Sensibilitätsstörungen im Radialisbereich kaum mehr nachweisbar. Keine Zeichen einer deutlichen Leberschädigung, lediglich Weltmannband-Röhrchen 1—8 +.

Seit der *Entlassung aus der Klinik* am 25. 11. 53 ist er nun wieder zu Hause *arbeitsunfähig* krank geschrieben. Seit dieser Zeit ist der *Zustand bei der Untersuchung im Dezember 1953 unverändert.* Er klagt über folgendes: „Wenn ich

500—600 m laufe, muß ich ruhen. Die Fußsohlen sind noch gefühllos, die Waden schmerzen mich nur noch wenig. In der linken Hand ist es fast ganz gut, an der rechten Hand habe ich noch ein leichtes Ziehen und ein geringes Taubheitsgefühl, auch habe ich leicht kalte Hände".

Am 11. 12. 53 wurde folgender Untersuchungsbefund erhoben:

Graziler, magerer, hagerer Mann von 54 Jahren, älter aussehend, 169 cm groß, 55 kg Gewicht. Ausgeprägte Nasolabialfalten, etwas schlaffer Turgor. Mäßig frisches Aussehen. Allgemeinbefund sonst o. B. Kopf frei beweglich. Nase durchgängig. Gebiß sehr defekt. Zunge und Rachenorgane o. B. Hör- und Sehvermögen nicht gestört. Hals o. B. Brustkorb: symmetrisch, spitzer epigastrischer Winkel. Umfang 91/84 cm. Herz und Lunge physikalisch keine Besonderheiten. Puls um 100/min im Stehen. Blutdruck 135/85 mm Hg im Sitzen. Schläfenarterien mäßig geschlängelt.

Leib: weiche gut eindrückbare Bauchdecken ohne Schmerzempfindlichkeit. Leber und Milz nicht nachweislich vergrößert. Senkrechte, reizlose Laparotomienarbe in der Medianlinie.

Genitale o. B.

Gliedmaßen: frei beweglich, geringfügige Varicen. Hände warm, Füße kühl, keine Verfärbung.

Neurologisch. Gang kleinschrittig, ein wenig *unsicher*, normale Mitbewegung der Arme. Auch beim Verlassen des Gebäudes wird bei unauffälliger Beobachtung ein etwas unsicherer Gang mit Stockhilfe beobachtet. Auf den *Fußsohlen* wird beim Gehen *Schmerzempfindlichkeit* geäußert.

Hirnnerven o. B. Tricepssehnenreflexe +, re. = li.

Radiusperiostreflexe +, re. = li.

Bauchdeckenreflexe in allen Etagen +, re. = li.

Patellarsehnenreflexe +, re. = li. schwach aber mit Jendrassik auslösbar.

Achillessehnenreflexe beiderseits noch nicht auslösbar. Die Sensibilität wird im Bereich der Fußsohlen als ganz schwach geschildert. Im Bereich der Hände keine Störungen („die Hände haben sich gut gebessert").

Allgemeiner Muskeltonus herabgesetzt (mangelnder Trainingszustand!). Kein Tremor der ausgespreizten Finger.

Knie Hackenversuch mit dem *rechten* Bein noch etwas unsicher, links o. B. Blindgang unsicher, jedoch nicht mehr im Sinne eines Steppergang es zu deuten. Eindeutige Zeichen der Störung der groben Kraft meines Erachtens nicht erkennbar.

Psychisch: ruhige, sachliche Angaben, gute Intelligenz, gutes Gedächtnis.

Im Anschluß an diese Untersuchung hat sich der Zustand langsam gebessert, eine Arbeit hat der Erkrankte aber nach seiner Ansicht nicht mehr aufnehmen können. Patient wurde nervenfachärztlich überwacht. Seine Klagen bei einer *Nachuntersuchung im November 1954* waren folgende: Wenn er warm sitzt, fühlt er sich ganz wohl. Die Hauptbeschwerden sind beim Gehen. Er ist schwach in den Beinen, hat Schmerzen in den Fußsohlen und nach geringen Anstrengungen ein Krampfgefühl.

Aus dem Befund November 1954 entnehme ich das folgende Wesentliche: 169 cm groß, Gewicht 56 kg (1 kg Zunahme). Schmal, mager, etwas eingefallene Wangen. Mäßige Durchblutung. An den inneren Organen bei orientierender Untersuchung keine Besonderheiten. Neurologisch (Universitäts-Nervenklinik in H., Oberarzt: Priv.-Dozent Dr. Witter):

Sehvermögen rechts 6/10, links 3/10. (Das schlechtere Sehvermögen links wird auf eine in der Kindheit erlittene Verletzung zurückgeführt. Sonst an den Hirnnerven kein besonderer Befund. An den oberen Extremitäten Tonus seiten-

gleich gut, Trophik ausreichend. Größter Oberarmumfang: rechts 28 cm, links 26 cm, größter Unterarmumfang: recht 26 cm, links 25 cm. Keine trophische Störung. Geringe Arbeitszeichen an beiden Händen. Bei der Prüfung der motorischen Kraft wird diese rechts etwas geringer gezeigt als links. Die Herabsetzung der rechtsseitigen Kraft erscheint aber etwas demonstrativ. Eigenreflexe seitengleich lebhaft, keine pathologischen Reflexe. Fragliche Hypästhesie im distalen Teil der rechten Hand, jedenfalls keine stärkere Sensibilitätsstörung.

Bauchdeckenreflex seitengleich lebhaft. Hodenheberreflexe seitengleich auslösbar.

Untere Extremitäten: Beide Füße sind trotz der warmen Raumtemperatur recht kühl. Kleine Venektasien an beiden Füßen. Die Haut der Fußsohlen ähnelt knitterndem Pergamentpapier. An beiden Fersen, an beiden Großzehenballen und unter dem Grundgelenk der 4. und 5. Zehe findet sich je eine kleine derbe Hornhautschwiele. Die Großzehen sind auffallend flach und abgeplattet, so, als ob sie breit-gewalzt wären. An der Plantarfläche der Großzehen scheint die Haut direkt über dem Knochen zu liegen, das übliche Funktionsgewebe fehlt. So entsteht der Eindruck der Abflachung der Großzehen. Die Arteria dorsalis pedis ist seitengleich gut tastbar. Größter Unterschenkelumfang rechts 30 cm, links 31 cm. Oberschenkelumfang, 15 cm oberhalb der Kniescheibe, rechts 44 cm, links 43 cm. Die Muskulatur zeigt einen guten Tonus. Die motorische Kraft ist bei der Prüfung am liegenden Patienten bei allen Bewegungen der unteren Extremitäten gut. Die *PSR* sind *seitengleich lebhaft*, die *ASR* sind *seitengleich auslösbar*. Keine pathologischen Reflexe. Bei der Prüfung der Sensibilität wird eine starke *Hyperpathie der Fußsohlen* angegeben. Sonst an den unteren Extremitäten keine sichere Sensibilitätsstörung mehr. Kalt- und Warmreize, Simultan- und Sukzessivreize werden überall richtig unterschieden. Bei den Kalt- und Warmreizen an den Füßen scheint lediglich die Latenz bis zur richtigen Registrierung des Reizes etwas erhöht. Die Hyperpathie an den Fußsohlen steigt mit der Intensität des Druckes bei Reizsetzung. So wird der Reiz um so leichter ertragen, je breitflächiger der Reizgegenstand ist und je leichter der Gegenstand aufgesetzt wird. Bei längerer Prüfung bleiben die Angaben des Patienten in dieser Richtung konstant.

Mit nackten Füßen geht der Patient sehr unbeholfen, zeigt fast einen Fersengang. Er vermeidet den Fuß richtig abzurollen. Die Gehweise bessert sich, nachdem er die Strümpfe angezogen hat. Sie bessert sich weiter, nachdem er die mit Gummipolster ausgestatteten Schuhe angezogen hat. Der Gang bleibt aber auch jetzt noch steif, unelastisch, der Fuß wird auch jetzt nicht richtig abgerollt. Der Patient gibt an, daß er so eine Schmerzempfindung an den Füßen vermeide.

Blase und Mastdarm subjektiv ohne Störung. Keine Störung der Koordination.

Röntgenologisch. Hammerzehenbildung der 2. — 5. Zehe. Keine Herabsetzung des Kalkgehaltes der Knochen des Fußskelets.

Psychisch. Der Patient ist etwas langsam und umständlich. Wie sich aus der Vorgeschichte und aus dem körperlichen Befund ergibt, ist er ein wenig leistungsfähiger Typ. Bei der Prüfung der rechtsseitigen Hand- und Armkraft und bei der Prüfung der Gehfähigkeit scheint er nicht ganz frei von psychogener Reaktion. Im übrigen verhält er sich aber geordnet, sachlich und situationsfähig.

Ergebnis.

Es handelt sich also um einen 54jährigen Mann, der etwa 20 Monate lang *Neocide Mural* mittels Aerosolzerstäubers in Räumen versprüht hat, wobei ganz offensichtlich *entgegen* den allen Gebrauchspackungen

beiliegenden (allerdings in französischer Sprache abgefaßten) *Gebrauchsanweisungen* Türen und Fenster geschlossen gehalten wurden und man eine Raumvernebelung anstrebte, anstatt lediglich eine Besprayung der Wände und Gegenstände durchzuführen. Durch diese täglichen mehrstündigen Manipulationen entstand eine ölige Durchtränkung der Arbeitskleidung und Unterwäsche des Mannes, die er nur alle 1 bis 2 Wochen reinigen ließ. Außerdem kam es zu einer stärkeren Benetzung der Arbeitshände mit der in Petroleum gelösten Substanz, also im ganzen zu einem *langdauernden und innigen Kontakt*, welcher bei normalem Gebrauch nicht stattfindet.

Im Verlaufe dieser Tätigkeit erkrankte dieser Mann unter unbestimmten Prodromalerscheinungen subakut an dem Bilde einer *schweren Polyneuritis*, welche alle 4 *Extremitäten*, insbesondere die unteren Gliedmaßen, mit besonderem Befall der distalen Partien betraf. Es bestand eine Herabsetzung des Muskeltonus, *Sensibilitätsstörungen* an beiden Händen bis zur Handwurzel. An den unteren Gliedmaßen waren Tonus und motorische Kraft sehr stark herabgesetzt, die Peronaeusmuskulatur zeigte beiderseits *fast völlige Lähmung*, die unteren Gliedmaßen waren *reflexlos*; an beiden Füßen und Unterschenkeln waren Sensibilitätsstörungen bis zum Knie sowie *Schmerzempfindlichkeit* an den *Füßen* vorhanden.

Im Verlaufe einer $1^1/_2$-jährigen teils klinischen, teils ambulanten, meist nervenfachärztlichen *Behandlung*, kam es allmählich zu einer *weitgehenden Besserung*. Die Peronaeuslähmungen gingen zurück, das Gehen wurde wieder möglich. Die Störungen an den oberen Gliedmaßen waren schließlich praktisch vollständig zurückgegangen, an den unteren Gliedmaßen waren alle Reflexe wieder nachweisbar. Die Sensibilitätsstörung bestand lediglich noch an den Füßen. Nennenswerte trophische Störungen waren nicht nachweisbar, abgesehen von den Fußsohlen, an denen eine *Hyperpathie* bestand, wodurch noch eine *Gehbehinderung* resultierte. Der Zustand war soweit gebessert, daß der Mann wieder jede Arbeit im Sitzen ausführen konnte, zu der er auch vor seiner Erkrankung in der Lage war.

Die *Ermittlungen* ergaben, daß es sich bei dem in der fraglichen Zeit verwendeten *Neocide Mural* um ein in rund 94% *Kerosen*, d. h. in desodoriertem Petroleum gelöstes kombiniertes Insecticid handelt. In diesem sind enthalten rund 5% DDT, ein wechselnder Gehalt von (fast ausschließlich Gamma-) *Hexachlorcyclohexan*, der jedoch nie über Bruchteile von 1% stieg, und ein 3. Wirkstoff ebenfalls nur in Bruchteilen eines Prozentes, der ein *Esterase-Gift* darstellt, aber ohne Phosphorgehalt, und zwar handelt es sich um Pyrolan.

Es sei gleich an dieser Stelle auf das Pyrolan eingegangen. Es ist chemisch ein Phenylmethylpyracolyl-dimethylcarbamat (Domenjoz), zeigt in seinem Aufbau

„Anklänge an Physostigmin und Prostigmin bei hoher esterasehemmender Wirkung", wobei aber interessanterweise bei den beiden letzteren die insecticide Wirkung fehlt. Im Vergleich mit anderen Insecticiden erwies sich Pyrolan im Versuch am kleinen Warmblütler bei einmaliger Verabreichung 3—5 mal toxischer als DDT, bei chronischer Verabreichung kleinster Dosen wurde es hingegen reaktionslos vertragen. Die Akkumulationstendenz schien im Gegensatz zum DDT jedenfalls gering.

Wir glauben daher dem Pyrolan bei der Beurteilung des vorliegenden Falles nach allem, was über die biologische Wirkungsweise dieses chemischen Körpers bekannt geworden ist, keine wesentliche Bedeutung zumessen zu müssen.

Der Gebrauchsanweisung der Lieferfirma entnehme ich, daß es vorzuziehen sei, während und nach der Besprayung der Wände und Schränke, Türen und Fenster zu öffnen, um die Verdunstung des Lösungsmittels zu erleichtern, zumal es bei der Bekämpfung von Insekten nicht auf eine „Durchgasung" des Raumes ankommt, sondern lediglich auf eine feine Benetzung der zu entwesenden Gegenstände und Wände, mit dem den Wirkstoff enthaltenden Spray. Hier ist aber umgekehrt verfahren worden.

Diskussion der Ergebnisse.

Bei einer *ätiologischen Betrachtung* dieser schweren peripheren Neuritis, die sämtliche Extremitäten befallen hatte, aber eine gute Rückbildungstendenz zeigte, läßt sich eine traumatische Ursache oder eine sog. Überanstrengungsneuritis ohne weiteres ausschließen. Ebenso kann von vornherein eine Infektionskrankheit, wie Typhus, Diphtherie, Lues oder die sog. perniziöse Anämie nach dem gesamten Krankheitsbild und den einzelnen Befunden nicht in Frage kommen. Das gleiche muß von Giften, wie chronischer Alkoholmißbrauch, Blei, Schwefelkohlenstoff, Kohlenoxyd oder Arsen zum Ausdruck gebracht werden. Es war daher naheliegend, berufliche toxische Einflüsse durch die Arbeit beim Entwesen während eines 20 Monate langen Zeitraumes in nähere Erwägung zu ziehen. Beim ordnungsgemäßen Gebrauch kommen DDT-Vergiftungen und HCC-Vergiftungen praktisch beim Menschen nicht vor. Andererseits fehlt es keineswegs an Mitteilungen über solche Vergiftungen beim Menschen, sei es, daß diese Substanzen versehentlich oder absichtlich eingenommen wurden oder daß bei ihrer Verwendung anormale Umstände geherrscht haben.

Folgende Leitgedanken sind für den vorliegenden Fall maßgebend:

1. Die Wirkungsweise von DDT und HCC ist im Prinzip eine weitgehend ähnliche, wobei allerdings auf eine stärkere und raschere Wirksamkeit des letzteren hingewiesen werden muß (Domenjoz u. a.).

2. Beide Substanzen haben wiederholt zu akuten Vergiftungen geführt, die unter anderem neben Prodromal- oder Allgemeinerscheinungen eine toxische Polyneuritis zur Folge hatten.

Wenn auch die Veröffentlichung von Orzechowski nur ein kurzes Übersichtsreferat darstellt, so wird nichtsdestoweniger auch hier die Entstehung polyneuritischer Syndrome durch DDT-Einwirkung ausdrücklich hervorgehoben.

Eine interessante Parallele zu dem vorliegenden Fall stellt aber die Veröffentlichung von Klingemann dar. Es handelte sich um einen mit Entwesungsarbeiten

in einem Krankenhaus beschäftigten Mann, der wiederholt die Entwesung von Matratzen mit DDT-Puder mittels Zerstäuber vorgenommen hatte. Infolge besonderer Umstände streute der Betreffende das Pulver von Hand aus und verteilte es mit den Händen in den Nähten und beklopfte die Matratzen, nachdem vorher von ihm Patienten mit Salben eingerieben worden waren. Die Arbeit dauerte zuletzt $1^1/_2$ Std, wobei 4 kg DDT-Puder verbraucht wurden und der Mann in einer dichten Staubwolke von Puder stand. Ein schweres Krankheitsbild mit einer völligen beiderseitigen Peronaeus- und Tibialislähmung und anderen Krankheitssymptomen war die Folge. Klingemann weist besonders auf die individuell verschiedene Reaktionsfähigkeit einzelner Menschen hin, auf die Möglichkeit einer *Sensibilisierung*, nach dem vorausgegangenen Kontakt *(Speicherung!)* und die besondere Resorptionsmöglichkeit infolge der Ölverschmutzung.

Ein weiterer Fall mit chronisch verlaufender Symptomatologie, wo es auch unter der Einwirkung von DDT-Puder zu peripher-neuritischen Hyperalgien und Hyperästhesien kam, wird von Hertel beschrieben.

Eine schwere akute Vergiftung durch ein anderes Kombinationspräparat von DDT und HCC berichten Krone und Nilles. Das Präparat wurde eine Stunde lang bei großer Hitze auf einem Kartoffelacker gestreut. Auch hier lagen offenbar besondere Umstände vor, insofern, als entgegen der Gebrauchsanweisung mit und gegen den Wind gestreut wurde, der Puder offensichtlich eingeatmet wurde, nur leichte Kleidung getragen wurde und der Arbeitende weitgehend nüchtern war. Es entwickelte sich im Anschluß an diese Arbeit ein schweres bedrohliches Krankheitssyndrom mit Schädigung der parenchymatösen Organe, Benommenheit, Bronchopneumonie und Reflexstörungen, diese wohl als Ausdruck zentraler Allgemeinschädigung. Das verwendete Präparat hatte auch eine leichte schleimhautreizende Wirkung. Diese wird übrigens auch von anderer Seite hervorgehoben (Petry). Der Fall ging nach einigen Wochen in Heilung aus.

Auch die oft zitierten Velbingerschen Selbstversuche erweisen die neurotrope Wirkung der DDT-Präparate mit ihren Hyperalgesien und Hyperästhesien, nicht nur im Trigeminusbereich, sondern auch im distalen Bereich der unteren Extremitäten (vgl. auch den hier vorliegenden Fall). Die entsprechenden autoptischen Befunde im Falle Klingemann am Nervus ischiadicus sind dafür eine Bestätigung.

Weichardt seinerseits hebt die neurotrope Spätreaktion der DDT- und HCC-Mittel, besonders vom gerichtsmedizinischen Standpunkt hervor. Die Bezeichnung „ungiftig" führt zu Unvorsichtigkeiten und Schäden, die vermieden werden könnten.

Eine weitere HCC-Vergiftung wurde von Petry mitgeteilt, wo es sich unter anderem auch um eine periphere neuritische Lähmung handelte. Ein 44jähriger früher immer gesunder Bäckermeister verstreute etwa 200 g eines HCC-haltigen Mittels. Kurze Zeit danach entwickelte sich ein schweres Krankheitsbild, unter anderem mit Parästhesien am linken Arm und in beiden Beinen. Die Resorption war offenbar auf dem Atemwege erfolgt.

Graubner hebt auf Grund von Tierversuchen die chronische Giftigkeit von HCC hervor. Der größte Teil wird als lipoidlösliche Substanz im Fettstoffwechsel übernommen, so daß bei chronischen Versuchen der Wirkstoff im Fettgewebe verschiedener Organe nachgewiesen werden konnte.

Schmiedeberg und Wasserburger beschreiben eine schwere akute Vergiftung und Selbstversuch bei einem 32jährigen Mann durch Einnahme von 1000 mg HCC, wonach es zu einem akuten Vergiftungsbild mit klonisch-tonischen Krämpfen kam.

3. Die synergistische Wirkung beider Substanzen kann einen additiven, möglicherweise potenzierenden Effekt haben (Flury u. a.).

4. Die Literaturmitteilungen stimmen darin überein, daß die Wirksamkeit und die Resorbierbarkeit dieser Substanzen in öliger Suspension auf den Warmblüterorganismus offenbar wesentlich stärker ist als in Puderform (Domenjoz, Lendle, Weichardt, Herken, Case, Graeve und Herrenberg, *Council on Pharmacy*).

Die Möglichkeit der Speicherung, der geringen Ausscheidung und damit kumulativen Wirkung bei den DDT-Präparaten wird immer wieder von allen Untersuchern hervorgehoben. Die Lösung des HCC in Kerosen wird nach amerikanischen Autoren, die Weichardt zitiert, als besonders bedenklich angesehen (vgl. auch Plichet, nach welchem das amerikanische Gesundheitsdepartement in Washington darauf hinweist, das da, wo durch DDT Vergiftungssymptome beobachtet worden sind, dasselbe in Kerosen oder anderen Lösungsmitteln gelöst war). Herken warnt daher vor der Verwendung des HCC als Anthelmintikum in öliger Lösung auf das nachdrücklichste. Das gleiche tut Mobbs bezüglich der Scabiesbehandlung mit HCC.

Wenn also offenbar gerade die ölige Lösung die Resorptionsfähigkeit und Giftwirkung steigern kann, so möchte ich andererseits auf Grund eigener Erfahrungen folgendes nicht unerwähnt lassen. Die jahrelange Verpackungsarbeit eines pulverförmigen HCC-Präparates durch eine Anzahl von Arbeitern und Arbeiterinnen in einer nach einen Seite offenen Halle, in der die Arbeiter bis zu den Knöcheln in der pulverigen Masse wateten und deren Kleidung über und über mit HCC-Puder bedeckt war, führte auch nach Jahren nicht zu den geringsten Beanstandungen. In dem gleichen Raum, einem Schuppen mit großen Flügeltüren, nisteten und heckten erfolgreich mehrere Schwalbenpärchen.

5. Andere Ursachen für die vorliegende Erkrankung haben sich nicht ergeben.

6. Der zeitliche Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition und Manifestwerden der Erkrankung ist ganz evident.

7. Die Seltenheit derartiger Affektionen kann unter Berücksichtigung der besonderen Umstände, die hier vorliegen, nicht gegen die Bejahung eines ätiologischen Zusammenhangs geltend gemacht werden.

8. Die Zweifel, die geltend gemacht wurden und die darin bestanden, eine primär chronische Vergiftung als unwahrscheinlich anzusehen, da die wenigen kasuistischen Mitteilungen, die bisher vorliegen, praktisch bei Analyse jedes Einzelfalles auch bei chronisch sich manifestierendem Krankheitsverlauf in Wirklichkeit mehr die Folgen eines akuten Vergiftungsbildes darstellten, lassen sich durch folgende Hinweise entkräften: Auch hier bestanden subakute, allgemeine Krankheitserscheinungen in Form von Appetitlosigkeit, schlechtem Geschmack im Munde, Kopfschmerzen und Mattigkeit, welche im Juni 1953 begannen und 4 Wochen später bei Inanspruchnahme der ersten ärztlichen Behandlung abgeklungen waren, wohingegen dann die Nervenstörungen dominierten. Die Allgemeinsymptome akuter Schädigungen verlaufen manchmal unter nicht sehr charakteristischen Erscheinungen, so daß sie übersehen werden können und sich auch häufig relativ rasch zurückbilden. Ich halte im vorliegenden Fall eine kumulative Wirkung mit Speichereffekt für sicher.

9. Dieser Erkrankungsfall ist in seiner Symptomatik durch die beiden genannten Wirkstoffe DDT und HCC erklärt. Eine wesentliche Mitwirkung des Pyrolans ist auf Grund toxikologischer Erwägungen nicht anzunehmen.

Versicherungsrechtliche Bemerkungen.

Die Erkrankung zählt unter die Zahl der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten im Sinne der Ziffer 11 der 5. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten in der Bundesrepublik oder nach Ziffer 11 der 6. Verordnung über Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten im Saarland, nämlich Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe. DDT und HCC gehören eindeutig dazu. Auch in der Sowjetzone ist die Erkrankung nach den dort geltenden Bestimmungen melde- und entschädigungspflichtig.

Der Fall wurde durch den zuständigen Unfallversicherungsträger als entschädigungspflichtige Berufskrankheit anerkannt, und zwar zunächst mit einer Erwerbsminderung von 100% ab Beginn der Erkrankung im Juli 1953. Entsprechend der objektiven Besserung des Zustandes wurde die EM stufenförmig herabgesetzt, so daß auf Grund der im November 1954 stattgefundenen Untersuchung in Anbetracht der weitgehenden Besserung nur noch eine 30%ige berufskrankheitsbedingte Erwerbsminderung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt bestand.

Zusammenfassung.

Darstellung eines Falles von schwerer toxischer Polyneuritis mit Befallensein aller 4 Extremitäten, mit Lähmungen, schweren Gehstörungen, Sensibilitätsstörung und Reflexschwund, welche sich subakut unter allgemeinem Krankheitsgefühl entwickelt hatte. Nach Ausschließung anderer Ursachen ergab sich als entscheidende und wesentliche Ursache der 20 Monate dauernde berufliche, das normale Maß übersteigende Kontakt mit einem Insecticid, dessen Hauptwirkstoffe DDT und HCC in öliger Suspension waren, wodurch eine stärkere resorptive und pathogene Wirkung zustande kommt als in Puderform.

Die Notwendigkeit der kasuistischen Bekanntgabe derartiger Fälle wird begründet. Versicherungsrechtlich handelt es sich nach den deutschen Gesetzen um eine entschädigungspflichtige Berufskrankheit, die entsprechend berentet wird. Bemerkenswert war jedoch, daß der Fall zunächst in seiner ätiologischen Bedeutung ärztlicherseits nicht erkannt worden war, wieder einmal mehr ein Beweis für die Notwendigkeit, Fragen der Gewerbetoxikologie und Arbeitsmedizin mehr in den Vordergrund zu stellen. Eine weitgehende Besserung und Rückbildung der polyneuritischen Lähmungen ist hier erwartungsgemäß eingetreten.

Wenn auch die Frage der Schädlichkeit dieser neuen Insecticide, namentlich in Anbetracht ihrer Speicherungsmöglichkeit noch nicht endgültig abgeklärt ist und man bei Kombinationspräparaten vielleicht noch Überraschungen erleben kann, so soll damit die ungeheure und weltweite Bedeutung der modernen Insecticide für die gesamte zivilisierte Welt nicht geschmälert werden.

Literatur.

Campbell, A. M. G.: DDT-Vergiftung beim Menschen. Lancet **1949**, No 6591. — Case, R. A. M.: Toxische Wirkung des Insektentötungsmittels DDT beim Menschen. Brit. med. J. **1945**, No 4432, 842. Zit. Med. Klin. **1946**, Nr 16. — Council on Pharmacy and Chemistry: Toxic effects of technical Benzene Hexachloride and its principal isomers. J. Amer. Med. Assoc. **147**, 571—574 (1951). — Domenjoz, R.: Zur biologischen Wirkung einiger DDT-Derivate. Arch. internat. Pharmacodynamie **73**, 128—146 (1946). — Ziel und Möglichkeiten der Schädlingsbekämpfung. Saarländ. Ärztebl. **1952**, Nr 1—3. — Bedeutung und Möglichkeiten der Schädlingsbekämpfung. Atti XI. congresso internationale di Medicina des Lavoro Istituto di Medicina del Lavoro Napoli **1954**, S. 218—250. — Gerebtzoff, M. A., Dallemagne, J. M. et E. Philipot: L'intoxication des mammifères par l'hexachlorocyclohexane et par les produits de substitution du mésoinositol. Bull. Acad. roy. Méd. Belg. **17**, 300—332 (1952). Zit. Geigy Literaturberichte, Schädlingsbekämpfung Ser. A S. 134. — Graeve, Kl., u. G. Herrenberg: Über die Toxizität des Gammahexachlor-cyclohexan. Arch. internat. Pharmacodynamie **85**, 64—72 (1951). — Graubner, W.: Vergiftungen durch Hexachlorcyclohexan und seine Wirkungsweise beim Warmblütler. Arch. Toxikol. **14**, H. 6 (1953). — Herken, H.: Zur Wirkung von Hexachlorcyclohexan auf das Zentralnervensystem (Warmblütler). Klin. Wschr. **1950**, 582. — Funktionsstörungen im Nervensystem nach Einwirkung von Hexachlorcyclohexan. Ärztl. Wschr. **1950**, Nr. 13/14, 193. — Hertel, H.: Chronische DDT-Intoxikation. Arch. klin. Med. **199**, 556 (1952). — Klingemann, H.: Die DDT-Vergiftung. Ärztl. Wschr. **1949**, Nr. 29/30 465 bis 469. — Krone, H. A., u. H. Nilles: Ein Vergiftungsfall durch Multanin bei der Kartoffelkäferbekämpfung. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **4**, 71—73 (1954). — Kwoczek, J.: Über die Giftigkeit des DDT und seiner Abkömmlinge. Presse méd. **1950**, 1252. — Lendle, L., u. H. H. Schneider: Über die Eignung des Insektizids Hexachlorcyclohexan als Oxyurenmittel. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **210**, 119 (1950). — Mobbs, R. F.: Toxicity of hexachlorocyclohexane in scabies. J. Amer. Med. Assoc. **138**, 1253 (1948). — Orzechowski, G.: Moderne Insektizide.Ther. Gegenw. **92**, 177—179 (1953). — Petry, H.: Zur Toxizität des γ-Hexachlorcyclohexan. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **2**, 107—112 (1952). —Plichet, A.: Le DDT serait-il responsable de certaines gastro-entérites. Presse méd. **1949**, 1121; **1950**, Nr 12, 210. — Roberts, A.: Beobachtungen über die Giftigkeit des DDT. Practitioner **1950**, 228. — Schmiedeberg, J., u. H. J. Wasserburger: Die akute Giftigkeit des Hexachlorcyclohexan für den Menschen. Anz. Schädlingskunde **26**, 129 (1953). Zit. Dtsch. med. Wschr. **1954**, Nr 7, 265. — Schneider, H. H.: Hexachlorcyclohexan als Oxyurenmittel. Klin. Wschr. **1950**, 104. — Teleky, L.: Über neuere Forschungsmethoden und Forschungen auf dem Gebiete der Gewerbekrankheiten. Klin. Wschr. **1949**, Nr. 15/16, 247—249. — Weichardt, H.: Zur Toxikologie der modernen Kontaktinsektizide und ihre gerichtsmedizinische Bedeutung. Arch. Toxikol. 118—130 (1954).

Landesgewerbearzt Prof. Dr. habil. Hans Symanski,
Saarbrücken, Victor Hugustraße.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 584—600 (1955).

Aus der Medizinischen Abteilung (gewerbeärztlichen Dienst)
der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt Luzern
(Oberarzt: Prof. Dr. F. Lang).

Asphyxieschäden beim Stollenbau infolge Sauerstoffverarmung der Atemluft*.

Von

A. Stökly, Luzern.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 6. November 1954.)

Der Sauerstoff steht im Zentrum aller Lebensvorgänge. Infolge des hohen Sauerstoffbedarfes der Zellen, insbesondere des Gehirns, führt seine Ausschaltung schon nach wenigen Sekunden zur Bewußtlosigkeit und in relativ kurzer Zeit zum Tode. Völlige Sauerstoffausschaltung während ungefähr 10 min hat zum mindesten irreversible Schädigungen der Nervensubstanz zur Folge. Immerhin ist es sehr selten, daß Asphyxien bei Überlebenden nachweisbare organische Veränderungen am Gehirn oder an anderen Organen zurücklassen.

Eine Beeinträchtigung der Sauerstoffzufuhr kann auf verschiedene Weise erfolgen. Häufig sind z. B. die mechanische Verdrängung der Respirationsluft durch ein anderes Medium, wie z. B. durch Wasser beim Ertrinkungstod, durch ein anderes chemisch nicht sehr aktives Gas, wie z. B. Kohlendioxyd, Methan, Stickstoff usw. bei gewissen Formen der Vergiftung durch gasförmige Stoffe. Ein praktisch wichtiger Schädigungsmodus liegt aber auch in der Aufnahme chemisch aktiver Gase, die wie z. B. das Kohlenoxyd, mit dem Sauerstoff der Luft in Konkurrenz treten und infolge einer größeren Affinität diesen weitgehend ausschalten oder die Blausäure, welche als Enzymgift in den Zellen dessen Verwertung verunmöglicht. Schließlich führt auch die Abnahme des Luftdruckes in großen Höhen zu einer Verminderung der Sauerstoffspannung in der Alveolarluft und damit zu einer Beeinträchtigung der O_3-Aufnahme, was im Auftreten der Höhen- oder Fliegerkrankheit zum Ausdruck kommt.

Eine Verarmung des Sauerstoffgehaltes der Luft ohne das Hinzutreten weiterer Gase ist unter normalen Luftdruckverhältnissen selten. Immerhin kommt es vor, daß dieser in abgeschlossenen Räumen durch Oxydationsprozesse verbraucht wird. So nimmt z. B. in Fäulnis begriffenes Holz Sauerstoff auf, wobei es zu Kohlendioxyd und Wasser abgebaut wird. Auch die Steinkohle oxydiert sich mit Sauerstoff.

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

Dasselbe gilt von gewissen eisen- oder schwefelhaltigen Metallerzen. Demzufolge besteht bei den größeren Kohlengruben ein deutlicher Unterschied im Sauerstoffgehalt der aus- und einströmenden Luft, welcher unter Umständen mehr als 1% betragen kann. Immerhin bedarf es scheinbar doch ganz außerordentlicher Verhältnisse bis die Sauerstoffkonzentration auf ein bedrohliches Maß absinkt.

In der Schweiz spielt der Bergbau praktisch keine Rolle. Dafür bedingt der Bau unserer Elektrizitätswerke mit ihren Wasserführungen und Talsperren den Bau zahlreicher Stollen im Fels. Dabei haben sich bis jetzt eine ganze Reihe von Sprenggaszwischenfällen mit Vergiftungen durch Kohlenoxyd und nitrose Gase ereignet. Hingegen schien bis jetzt das Problem der Zusammensetzung der natürlichen Stollenluft keine Rolle zu spielen. Das Auftreten eines tödlichen Unfalles in einem seit mehreren Wochen außer Gebrauch stehenden Stollen zog unsere Aufmerksamkeit auf dieses Problem. Wir sind dann auf eine Reihe gleicher oder verwandter Schädigungen gestoßen. Die praktische Bedeutung des Problems rechtfertigt es, an dieser Stelle über unsere Beobachtungen zu berichten.

Beim Bau einer unterirdischen Kraftwerkanlage mußte im Jahre 1951 ein 75 m hoher Vertikalschacht erstellt werden. Sein Querschnitt betrug 3,5 auf 2,5 m. Beim Vortrieb, der von unten her erfolgte, erstellte man in der Vertikallinie des Schachtes eine Holzwand, die den Raum im Verhältnis von 2:1 trennte. Der größere der so entstehenden Räume diente zur Aufnahme eines Teiles des anfallenden Gesteinsschuttes. Der kleinere, der auch die hölzernen horizontalen Abstützungen der künstlichen Wand aufzunehmen hatte, wurde frei gelassen und diente dem Zugang, der mit Hilfe einer an der Holzwand befestigten eisernen Leiter bewerkstelligt wurde. Der im größeren Raum abgelagerte Schutt bildete zugleich die Arbeitsbühne für die im Vortrieb tätigen Werkleute. In der Außenwand des dem Zugang dienenden Schachtteiles waren auf 12, 40 und 58 m Höhe je eine 1,8 m hohe und 1,5 m tiefe Nische ausgehoben, welche von der Leiter aus betreten werden konnte. Ebenso befanden sich im freien Teile des Schachtes je eine Rohrleitung für Wasser- und Preßluftzufuhr sowie ein Ventilationsrohr. Es bestand zudem eine elektrische Lichtleitung. Die obersten Teile des Schachtes waren vollkommen trocken. Unten traten an 2 Stellen beträchtliche Mengen von Wasser aus, welche den Stollen feucht hielten.

Die hier geschilderten Arbeitsverhältnisse sind in der nachfolgenden Zeichnung verdeutlicht (Abb. 1).

Im Laufe des Monats Juni wurden die Vortriebsarbeiten eingestellt, weil der von oben her in Angriff genommene Bau des Wasserschlosses noch zu wenig weit fortgeschritten war, als daß der Durchschlag des

bereits auf eine Höhe von 67 m gediehenen Schachtes schon hätte erfolgen können. Als dann aber Mitte August die Voraussetzungen zur Weiterarbeit im Schacht erfüllt erschienen, mußte vor der Wiederaufnahme des Vortriebes die Beschaffenheit des Vertikalstollens und seiner Einrichtungen neu überprüft werden. Zu diesem Zwecke begab sich am Morgen des 16. 8. 51 etwa 9 Uhr der Bautechniker K. M. (VI/4801/51) zusammen mit seinem Gehilfen, dem Vorarbeiter Z. A. in den Schacht, dessen Ventilationseinrichtungen offenbar schon

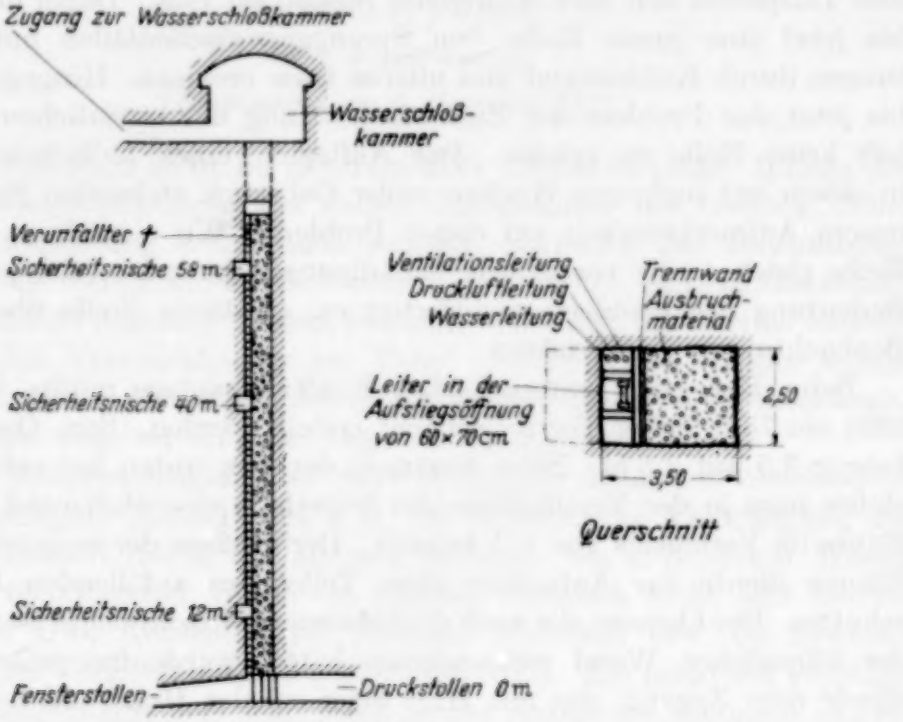

Abb. 1.

wochenlang nicht mehr in Betrieb gewesen waren und die auch am besagten Tag aus technischen Gründen nicht in Funktion standen. Als man eine Höhe von ungefähr 40 m erreicht hatte, fiel dem nachfolgenden Vorarbeiter eine besondere Beschaffenheit der Luft auf, was von seinem Vorgesetzten auf die Anwesenheit von Bauholz zurückgeführt wurde. Als der vorangehende Techniker eine Höhe von 60 m erstiegen hatte, rief er dem ihm in einem Abstand von 20 m folgenden Begleiter zu, daß alles gut gehe. Kurze Zeit darauf gewahrte der Gehilfe an dem nicht mehr erfolgenden Nachziehen des Meßbandes, daß beim Vorangehenden etwas nicht mehr in Ordnung war. Als dieser auch auf Anrufe nicht antwortete, stieg er zu seinem Vordermann hinauf. Auf einer Höhe von 63 m fand er diesen in bewußtlosem Zustande vor. Da er selber unter Schwächegefühlen zu leiden begann, begnügte er sich damit, den Verunfallten durch Unterschieben von

2 Brettern gegen Absturz zu sichern, um dann selber das Freie zu gewinnen und die Rettungsarbeiten zu organisieren. Auf die Rettungshandlungen und das Schicksal der Beteiligten soll später noch näher eingegangen werden. Wir begnügen uns hier mit der Angabe, daß der Verunglückte nach Verlauf von $2^1/_2$ Std aus seiner schwierigen Lage geborgen werden konnte; der Tod scheint allerdings schon kurz nach dem Eintritt der Bewußtlosigkeit erfolgt zu sein.

Bei der um $12,^{00}$ Uhr erfolgten ärztlichen Untersuchung fiel die Leiche durch ihre wächserne Blässe auf. Die Augen waren weit aufgerissen, der Blick gläsern, die Hornhäute bereits leicht getrübt, die weit geöffneten Pupillen völlig lichtstarr. Außer einer unbedeutenden Schürfung an der Nase waren keine äußeren Verletzungen sichtbar. Die Autopsie wurde durch den Vorsteher des Pathologischen Institutes des Kantonsspitals Luzern, Dr. med. M. Aufdermaur, am 17. August vorgenommen. Es fand sich eine akute Stauung der Organe mit Rötung der Luftwege, geringer Dilatation der rechten Herzhöhlen, dunkelrotem flüssigem Blut in allen Organen und massivem Hirnödem. Die Bestimmung des Kohlenoxydgehaltes des Herzblutes ergab normale Werte.

Die nähere chemisch-technische Abklärung der Unfallsituation erfolgte durch Dr. sc. tech. S. Wehrli, den chemischen Oberassistenten des Gerichtlich-medizinischen Institutes der Universität Zürich, der bereits die Kohlenoxydbestimmungen im Blut vorgenommen hatte. Wir entnehmen dem am 13. November 1951 erstatteten Gutachten, daß gemäß Angaben der Rettungsmannschaft die am Unfallort angezündeten Streichhölzer jeweils sofort wieder erloschen waren. Infolge der Enge des Schachtes war es nicht möglich, mit komplizierten Untersuchungsapparaten an den hoch gelegenen Unfallort vorzudringen. Man mußte sich deshalb damit begnügen, 4 mit Wasser gefüllte Glaskolben an die Unglücksstätte hinaufzutragen, dort auszugießen und die auf diese Weise aufgefangene Luft nachher im Laboratorium zu untersuchen. Hierauf konnte in den 3 Proben ein Sauerstoffgehalt der Luft von 19,6, 19,3 und 19,4% festgestellt werden, während die Luft des an der Basis des Schachtes befindlichen Zugangsstollens 20,8% Sauerstoff enthielt. Die 4. Probe wurde auf ihren Gehalt an Kohlendioxyd geprüft. Man fand dabei den Wert von 0,1%. — Mit Hilfe von Reagenzpapieren wurde im Basisstollen auch der Nachweis von Schwefelwasserstoff und Blausäure versucht, beides mit negativem Ergebnis. Bei der Untersuchung des aus dem Schacht fließenden Wassers fand man auf den Liter 35 mg salzgebundene und 2 mg freie Kohlensäure. Ferner wurden im Liter 1,23 mg Sulfationen festgestellt. Die Reaktion des Wassers war neutral.

Bei der Diskussion der möglichen Todesursachen mußte nach Ausschluß eines banalen Herztodes unter den beschriebenen Arbeits-

bedingungen in erster Linie eine akute Vergiftung durch Sprenggase (Kohlenoxyd, nitrose Gase, Blausäure) erwogen werden. Ferner kam eine Intoxikation durch Kohlensäure, Methan oder ein anderes ähnliches Gas, möglicherweise auch durch Schwefelwasserstoff in Frage. Schließlich war aber auch an die Möglichkeit einer Erstickung infolge Sauerstoffverarmung der Respirationsluft zu denken.

Die Sektion ließ einen banalen Herztod von vornherein ausschließen. Auch eine Kohlenoxydvergiftung konnte ohne weiteres negiert werden. Für eine Auswirkung nitroser Gase oder von Schwefelwasserstoff fanden sich bei der Autopsie ebenfalls keine genügenden Anhaltspunkte. Da seit 2 Monaten im Schacht keine Sprengungen mehr vorgekommen waren, wären allfällig vorhandene Mengen von Blausäure oder Stickoxyden infolge Lösung im Wasser oder Diffusion wahrscheinlich schon längst aus der Respirationsluft entfernt worden, so daß auch die technischen Voraussetzungen für den Eintritt einer Vergiftung durch die genannten Stoffe mit aller Wahrscheinlichkeit fehlten. Das gleiche gilt für das Kohlendioxyd. Auch der Einbruch von Methan kann durch die Ergebnisse der technischen Analyse als ausgeschlossen gelten. Andererseits bestand das einzige signifikante Ergebnis der technischen Abklärung in dem mehrfach gelungenen Nachweis einer Erniedrigung des O_2-Gehaltes der Luft. Das hier gemessene Sauerstoffdefizit liegt allerdings nur etwa 1,5% unter der Norm. Es ist aber zu beachten, daß bei Entnahme der Proben schon reichlich Preßluft in den Stollen eingeblasen worden war und daß in der Zwischenzeit auch die normale Ventilationsanlage für einige Zeit wiederum in Betrieb gestanden hatte. Es muß darum mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß am Unglückstag die Sauerstoffwerte in der Atemluft noch bedeutend geringer waren. Zudem ergaben Versuche, bei denen ein Zündholz in einer künstlichen Sauerstoff-Stickstoffatmosphäre zur Entzündung gebracht wurde, daß bei einem Sauerstoffgehalt von 18% nur der Zündkopf entflammte, das Holz jedoch nicht Feuer fing.

Bei der geologischen Untersuchung des Geländes (Dr. E. dal Vosco, Locarno) fand man im Bereich des Schachtes als vorwiegende Gesteinsart feinkörnigen Biotitkalksilikatfelsgneis. Unter anderem bestand auch eine beträchtliche Anreicherung von Pyrit, der sich im Stollen schnell mit einem Rostbelag überzog und stellenweise auch von einem Bakterienschlamm bedeckt war. Auf verschiedenen Stollenbegehungen konnte vom Geologen keine Gasentwicklung wahrgenommen werden.

Spätere von Dr. Wehrli vorgenommene Materialuntersuchungen bildeten dann eine weitere, sehr überzeugende Stütze für die auf der Annahme einer Sauerstoffverarmung beruhende Erklärung des Unfallereignisses. Dieser hatte nämlich Gesteinsproben aus dem Schacht zerkleinert, benetzt und in ein luftdicht abgeschlossenes Gefäß ge-

bracht. Von Zeit zu Zeit schritt man zu einer Untersuchung der darin enthaltenen Luft. Dabei sank der Sauerstoffgehalt in ungefähr 8 Tagen um fast 4%. Am Ende der $3^1/_2$monatigen Versuchsperiode hatte er den Tiefstand von 5% erreicht. Während dieser Zeit verfärbte sich das Gestein allmählich, wurde bräunlich; besonders die glänzenden Pyritkörnchen wurden matt und bildeten diffuse Rostflecken. Im Kommentar zu diesem Versuch konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die gefundenen Ergebnisse sich größenordnungsmäßig durchaus mit den Verhältnissen im Stollen vergleichen ließen.

Die heutige Literatur enthält sehr viele Publikationen über die Wechselbeziehungen zwischen der alveolären Sauerstoffspannung und dem Funktionszustand der verschiedenen Organe. Dagegen trifft man viel seltener auf Mitteilungen, in denen von der Sauerstoffkonzentration der Respirationsluft ausgegangen wird. Immerhin konnten wir dem bekannten, 1931 unter dem Titel „Schädliche Gase" veröffentlichten Werk von Flury und Zernik, Verlag Springer, Berlin, entnehmen, daß bei einem Absinken des Sauerstoffgehaltes auf Werte zwischen 16—12% als erste Zeichen von Anoxämie Vermehrung von Atemvolumen und Pulszahl auftreten, während sich gleichzeitig die Fähigkeit zu klarem Denken vermindert und die Muskelkoordination für feinere Bewegungen abnimmt. Abnahme des Sauerstoffes auf 14—9% bewirkt bereits weitergehende Schädigungen des Gehirns, was sich in Abnahme der Urteilskraft, Auftreten von Stimmungslabilität usw. äußert. Sinkt der Sauerstoffgehalt auf 10—6% ab, können Übelkeit und Erbrechen eintreten. Später stellt sich Benommenheit, Bewußtlosigkeit und Koma ein. Bei einem Abfall unter 6% erfolgt Atemstillstand, während das Herz noch 6—8 min lang weiterschlägt. Hierauf tritt der Tod ein. Wird gleichzeitig Arbeit geleistet, so treten die Zeichen des Sauerstoffmangels früher zum Vorschein. In unserem Falle stellte das Ersteigen einer über 60 m hohen Leiter eine erhebliche Arbeitsleistung dar.

Nachdem heute mit hinreichender Sicherheit feststeht, daß der Versicherte sich in einem sauerstoffarmen Milieu aufgehalten hat, die Autopsie die typischen Zeichen eines Erstickungstodes bot und auch andere Vergiftungsmechanismen oder eine banale Todesursache weitgehendst ausgeschlossen sind, darf hier mit Gewißheit die Diagnose auf Asphyxie infolge Untersättigung der Respirationsluft mit Sauerstoff gestellt werden.

Wie wir oben ausführten, war der tödlich verunfallte Bautechniker von einem Gehilfen namens Z. A. (SUVA-Akten VI/4858/51) begleitet. Dieser war seinem Vorgesetzten in einiger Entfernung auf der Leiter gefolgt und schließlich, als jener keine Lebenszeichen mehr von sich gab,

zu ihm hinaufgestiegen. Nachdem er den Verunglückten durch Unterschieben von Brettern vor dem Hinunterfallen gesichert hatte, trat er den Rückweg an, wobei auch bei ihm sich das Gefühl der Betäubung bemerkbar machte. Im Freien angelangt, alarmierte er einige Mitarbeiter, welche dann ohne seine Mithilfe die Rettung des Verunfallten organisierten. Z. A. befand sich in einem Aufregungszustand und empfand nach seinen späteren Angaben Ohrensausen, Schwindel und Brechreiz. Der Arzt stellte Dyspnoe und Tachykardie fest. Nachdem er ursprünglich seine Arbeit während einiger Zeit fortgesetzt hatte, setzte er diese unter nicht näher bekannten Umständen bald wieder aus und reiste nach seinem in Graubünden gelegenen Heimatdorf. Hier klagte er dem Arzt über Kopfschmerzen, innere Unruhe und nervöse Gereiztheit. Die körperliche Untersuchung zeitigte keine besonderen krankhaften Befunde. Die Arbeit wurde für rund 2 Wochen ausgesetzt. Nach den vorliegenden Akten scheinen keine Residuen einer Schädigung zurückgeblieben zu sein.

Die bei diesem Arbeiter aufgetretenen Beschwerden hängen zweifellos ebenfalls mit dem im Schacht herrschenden Sauerstoffmangel zusammen. Hervorzuheben ist, daß dieser Gehilfe trotz der bei ihm offenbar größeren körperlichen Beanspruchung, im Gegensatz zu seinem Vorgesetzten, vom Sauerstoffmangel ungleich weniger betroffen wurde, was vermutlich mit einem besseren Trainingszustand in Zusammenhang steht. Nicht völlig geklärt ist, ob die erst nach einiger Zeit erfolgte Aussetzung der Arbeit wirklich durch Sauerstoffmangelerscheinungen an den Organen bedingt war oder ob wir es nicht bloß mit einer durch das Unfallerlebnis und den Tod des Vorgesetzten bedingten psychogenen Reaktion zu tun haben.

Bei den Rettungsarbeiten beteiligten sich vor allem die Bauleute G. F. und A. C. Als der Erstgenannte auf Höhe der 3. Nische angekommen war, deutete ihm der in einem Abstand von ungefähr 20 m nachfolgende Begleiter, daß er infolge Atembeschwerden nicht mehr weiter könne und daher wieder absteige. G. F. (VI/4857/51) blieb aber im Schacht und wartete während 20—30 min auf das Erscheinen eines Ersatzmannes, wobei ihm eine besondere Beschaffenheit der Stollenluft nicht auffiel. Nachher stieg man zu dritt in die Höhe, während man gleichzeitig aus einem nachgezogenen Schlauch ständig Druckluft ausströmen ließ. Nach Erreichen einer Höhe von 40 m nahm die Luft einen süßlichen Geruch an. Auf einer Höhe von 60 m öffnete man den Hahn der an der Wand fixierten Druckluftleitung, während die Luftzufuhr durch den Schlauch abgestellt wurde. Schließlich stellte G. F. wegen des die Verständigung erschwerenden Ausströmungsgeräusches die Preßluftzufuhr gänzlich ab und stieg allein

die noch verbleibenden wenigen Meter zum Verunglückten hinauf. Wegen Auftretens von Herzklopfen und Erstickungsgefühl mußte er jedoch sofort wieder umkehren. Bei den Kameraden auf ungefähr 58 m angelangt, öffnete man sofort wiederum die Druckluftleitung und ließ während 10—15 min Luft ausströmen. Der Versuch, mit Hilfe eines gewöhnlichen Streichholzes eine Zigarette anzuzünden, mißlang hier. Es konnte immer nur der Kopf des Zündhölzchens zur Entzündung gebracht werden, worauf dieses sofort erlöschte. Erst nachdem Preßluft während einiger Zeit ausgeströmt war, konnte die Zigarette entzündet werden. G. F. stieg nun von neuem, nachdem die Druckluftleitung wiederum völlig abgestellt worden war, zum Verunfallten hinauf. Beim Versuch, diesem das Rettungsseil um den Körper zu legen, trat beim Retter Atemnot auf, so daß er sich auf einen Sperrbalken hinlegen mußte. Als er sich erholt hatte, stieg er von neuem zu den Kameraden hinunter, um die Frischluftzufuhr in Betrieb zu setzen. Bei einem nächsten Versuch gelang dann die Bergung des Verunglückten. Die Retter hatten sich ungefähr während $2^1/_2$ Std im Schacht aufgehalten. Anschließend fühlte G. F. bei sich eine allgemeine Mattigkeit.

Bei der offenbar unmittelbar nach Verlassen des Stollens durchgeführten ärztlichen Untersuchung war G. F. offensichtlich verwirrt (Incontito = eventuell auch als „betäubt" zu übersetzen). Er klagte über Trockenheitsgefühl im Rachen — vermutlich infolge der über längere Zeit erfolgten Einatmung von Preßluft —, Druckgefühle auf der Brust und Schweregefühle in den Beinen. Beidseits bestand auch eine Conjunctivitis mit Brennen der Augen. Die Kreislaufverhältnisse werden mit Ausnahme einer Tachykardie von 112 Schlägen je Minute als normal angegeben. Blutdruck 140/70 mm Hg. Lungen o. B. Die Veränderungen erschienen zuerst nur leicht, so daß nur ein Bagatellunfallschein ausgestellt wurde. Schon bald darauf stellte der Versicherte die Arbeit jedoch ein. Am 18. 8. 51 wurde er in ein Krankenasyl aufgenommen; wenig später transferierte man ihn auf die Privatabteilung eines Distriktspitales, von wo man ihn nach 5 Tagen 50% arbeitsfähig ab 30. 8. 51 entließ. Als der Versicherte am 20. 8. 51 anläßlich der Abklärung des Tatbestandes gefragt wurde, warum man schließlich angesichts der zutage getretenen Atmungsschwierigkeiten nicht unter Offenlassung der Luftzufuhr *zu zweit* zum Verunfallten heraufgestiegen sei, erblickte er darin einen Vorwurf und reagierte auf eine Art, die jede weitere Befragung unmöglich machte. Nachdem dann zur vorgesehenen Zeit die Arbeit nicht aufgenommen wurde, ordnete die Anstalt eine internistische Begutachtung an. Dabei konnte jedoch außer einer geringgradigen, nur fraglich pathologischen Abflachung der T-Zacke in V_2 kein abnormer Befund der Kreislauforgane erhoben

werden. Später aufgenommene Herzstromkurven müssen auf Grund unserer heutigen Kenntnisse als völlig normal angesehen werden. Subjektiv erfolgten damals noch Klagen über Müdigkeit, Druck in der Herzgegend, schlechten Schlaf und Schweißausbrüche. Eine nochmalige ärztliche Kontrolle am 27. 9. 53 ergab erstmals das Bestehen eines leichten bronchitischen Befundes, der vom Arzt auf eine Erkältung während der Rettungsarbeit(?) zurückgeführt wurde. Es wurde aber auch die Möglichkeit vorbestehender Bronchektasien in Erwägung gezogen. Schließlich stellte der Facharzt noch eine vom Unfall unabhängige chronische Pharyngitis (starker Raucher) fest.

Am 29. 9. 51 rückte der Versicherte zu einem 3wöchigen, angeblich nicht anstrengenden Wiederholungskurs bei einer Motortransporttruppe ein, den er ohne Krankmeldung bestand. Nur einmal soll nachts eine 1stündige Herzkrise mit Atemnot und Müdigkeit aufgetreten sein.

Nachdem der Versicherte ab 24. 10. 51 wiederum normal gearbeitet hatte, erschien er am 20. 12. 51 beim Arzt mit der Angabe, er habe vor 4 Tagen nach der Arbeit noch einen Grappa-Schnaps und ein Appenzellerbitter genossen, was bei ihm einen scheußlichen Tobsuchtsanfall mit einem pathologischen Rauschzustand hervorgerufen habe, so daß er während einer Nacht von der Polizei inhaftiert worden sei. Er erschien damals — noch 4 Tage nach dem Rausch! — sehr aufgeregt, setzte aber die Arbeit nicht aus. Im Januar 1952 stellte der Arzt ein starkes Erythem am Thorax und eine Zunahme des Händetremors — die Angabe von Tremor erscheint hier zum erstenmal in den Akten — fest. Der Grundumsatz war um 26% gesteigert. Einem späteren, vom 25. 4. 52 datierten Bericht ist zu entnehmen, daß G. F. in der Zwischenzeit die Tonsillektomie durchführen ließ und deswegen die Arbeit während 3 Wochen aussetzte. Ferner soll von Zeit zu Zeit Tachykardie und Fingertremor aufgetreten sein. Am 26. 6. 52 erlitt der Explorand dann infolge Sturzes vom Fahrrad eine rechtsseitige Naviculare fraktur, die ihn von neuem arbeitsunfähig machte. Im Zusammenhang mit dieser Fraktur wurden von neuem Herzschmerzen, Tremor und starke Müdigkeit geltend gemacht. Im mehrfach untersuchten Urin waren die Proben auf Gallenfarbstoff positiv. Weitere Symptome einer Leberschädigung ließen sich jedoch nicht feststellen.

Am 25. 7. 52 trat der Versicherte unter der selbst gewählten Diagnose eines „Nervenzusammenbruches" in die fachärztliche Behandlung eines Psychiaters und Neurologen. Dieser stellte eine auffallend blasse Gesichtsfarbe, Zuckungen in der Gesichtsmukulatur, Unsicherheit auf den Beinen mit sichtlichen Zeichen von Erschöpfung, grobschlägiges, schüttelartiges Zittern der oberen und unteren Extremitäten, Ängstlichkeit und Aufgeregtheit fest. Ruhepuls 90, Blutdruck 115/75 mm Hg. Die erste Diagnose lautete auf Herzneurose bei allgemein labilem Puls

und Blutdruck. Später neigte der Arzt aber dazu, die ausgesprochene neurovegetative Dystonie mit der vorwiegend depressiven Stimmungslage als wahrscheinliche Folge einer vermeintlichen Gasvergiftung zu betrachten. Immerhin wurde betont, daß der Versicherte von jeher ein starker Raucher war, in letzter Zeit jedoch infolge Unverträglichkeit den früher gewohnten Nicotinkonsum wesentlich eingeschränkt habe. Ferner wurde erwähnt, daß er nach zuverlässigen Angaben früher auffallend alkoholtolerant gewesen sei, was sich nun seit dem Unfall geändert habe, indem er schon nach ganz geringen Alkoholmengen in einen pathologischen Rauschzustand verfalle mit Wutausbrüchen bis zu massiven Tätlichkeiten. Ferner ist zu erwähnen, daß in der gleichen Zeit auch eine fieberhafte Enteritis auftrat, die den Versicherten ans Bett fesselte.

Auf diesen Bericht hin ordnete die Anstalt eine eingehende klinische Abklärung an. Die Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik Zürich (Prof. Dr. P. H. Rossier) ergab gemäß Gutachten vom 13. 1. 53 als Hauptbefund das Bestehen einer stark ausgeprägten vegetativen Dystonie mit Acrocyanose, einer fleckigen Verfärbung vor allem der Hände, sehr starkem Lidflattern, etwas Zungentremor und Dermographismus. Hingegen fanden sich keine Anhaltspunkte für das Vorliegen irgendwelcher neurologischer Störungen. Auch die Kreislaufbefunde waren wiederum völlig normal. Ebenso wurden die früher aufgenommenen Herzstromkurven als nicht pathologisch beurteilt. Die gleichzeitig vorgenommene psychiatrische Untersuchung konnte keine psychoorganischen Schädigungen aufdecken. Einzig fiel eine momentane Zerstreutheit des Versicherten auf. Doch wurde diese auf andere Ursachen zurückgeführt. Das psychische Zustandsbild des Versicherten wurde auf eine inadäquate Verarbeitung des Unfallerlebnisses, d. h. auf eine Neurose, zurückgeführt. Im November 1952 konnte vom Versicherten die Arbeit wieder voll aufgenommen werden.

Am 10. 12. 52 kam es im Betrieb zu Auseinandersetzungen zwischen dem Versicherten und der Geschäftsleitung. G. F. erklärte, er sei durch einen Arbeitskollegen bei der Geschäftsleitung kritisiert worden, diese habe ihm hinsichtlich der Arbeit Vorschriften gemacht, durch welche er sich erniedrigt gefühlt habe. Er sei deswegen in eine solche Wut geraten, daß er Angst hatte, dem Arbeitskollegen etwas antun zu können. Deshalb habe er die Arbeit niedergelegt. Dem Versicherten gelang es nicht, sofort eine andere Arbeit zu finden. Mitte Februar 1953 verheiratete er sich dann mit der Besitzerin einer Fremdenpension, mit der er schon seit einiger Zeit bekannt gewesen war. Auf Vorschlag der Klinik wurde die Arbeit am 1. 1. 53 wiederum voll aufgenommen, womit sich auch der Versicherte einverstanden erklärte. In kausaler Beziehung wurde die vegetative Dystonie als eine Folge einer durch Sauerstoffmangel bedingten Hirnschädigung angesehen.

Im April 1953 weilte der Versicherte einige Tage wegen einer Periarthritis humeroscapularis rechts in Spitalbehandlung.

Im Sommer 1953 machte der Versicherte gegenüber der Anstalt erneut Ansprüche geltend. Die Begutachtung erfuhr aber eine erhebliche Verzögerung, weil der Versicherte erklärte, wegen Überlastung mit Arbeit in dem von seiner Ehefrau geführten Unternehmen nicht abkömmlich zu sein. Die durch die medizinische Poliklinik der Universität Bern (Prof. Dr. W. Hadorn) erfolgte Begutachtung brachte eine Bestätigung der schon vorher festgestellten erheblichen vegetativen Dystonie. Die etwas später durchgeführte psychiatrische Exploration (Prof. Dr. Klaesi, Waldau, Bern) brachte eine bedeutsame Aufhellung der Vorgeschichte des Exploranden. Er wird dort als mittelmäßiger Schüler geschildert, der nach der Schulentlassung eine Lehrzeit als Metzger begann, diese jedoch nicht abschloß. Auch die Übernahme des elterlichen Bauernhofes sagte ihm nicht zu. Ohne eine eigentliche Lehre zu absolvieren, bildete er sich zum Schmied aus. Wegen einer Fraktur der Hand wurde dieser Beruf später aufgegeben, und der Versicherte betätigte sich daraufhin als Lastwagen- und Carchauffeur. Im Jahre 1947 verunfallte er jedoch mit einem Lastwagen samt Anhänger, und da er sich bei dem Unfall in betrunkenem Zustand befunden hatte, wurde er zu 2 Monaten Gefängnis und zum Entzug des Fahrausweises verurteilt. Nach seinen Angaben sprach der Versicherte in jener Zeit häufig dem Alkohol zu. Aus eigenem Entschluß unterzog er sich dann im Jahre 1950 einer Alkoholentwöhnungskur in einer psychiatrischen Anstalt. Während der Durchführung dieser Kur führte sich der Explorand jedoch etwas eigensinnig und trotzig auf, so daß diese vorzeitig abgebrochen werden mußte. Es wurde dort die Diagnose eines beginnenden chronischen Alkoholismus gestellt; hingegen scheint festzustehen, daß der Explorand damals in psychischer Hinsicht noch nicht eigentlich geschädigt war. Ferner wird noch berichtet über ein geringfügiges Eigentumsdelikt, das der Versicherte damals unter dem schlechten Einfluß seiner Braut beging. Psychiater und Internist nahmen von neuem an, daß die vegetative Dystonie die Folge einer anoxämischen Hirnschädigung darstelle. Hingegen bekannte man sich zur Ansicht, daß die demonstrativen Arbeitsaussetzungen und ähnlichen Störungen doch mit überwiegender Wahrscheinlichkeit neurotischer Genese seien, so daß man der Anstalt den Abschluß des Falles unter Gewährung einer Abfindungssumme nahelegte. Die vegetative Dystonie für sich allein bedingte keine ins Gewicht fallende Einschränkung der Arbeitsfähigkeit. Die Anstalt, die schon vorher alle auf den Unfall zurückführbaren Arbeitsaussetzungen übernommen hatte, ist diesem Vorschlag gefolgt. Im Hinblick auf die Vorgeschichte des Exploranden, den zugegebenen erheblichen Alkohol-

genuß und den nicht weniger eindeutigen übermäßigen Nicotinkonsum fragen wir uns allerdings, ob die vegetative Dystonie tatsächlich die Folge einer Hirnanoxämie darstellt. Jedenfalls steht hier das Hineinspielen erheblicher psychischer Faktoren einer genauen Abgrenzung der Kausalität hindernd im Wege.

Im Erfahrungsgut der Anstalt erscheinen Schädigungen infolge alleiniger Verarmung der Stollenluft an Sauerstoff selten. Immerhin sind wir bei unseren Nachforschungen auf einen ähnlichen Unfall gestoßen, der sich im Jahre 1941 ereignete und 3 Menschenleben forderte.

Im Herbst 1941 erfolgte bei einem seit vielen Jahren bestehenden, 1951 m langen, 1,5 m breiten und 2 m hohen Wasserstollen ein Gesteinseinbruch unbestimmter Länge, durch welchen der Durchfluß des Wassers weitgehend unterbrochen wurde. Beim Versuch, von der Bergseite her die Einbruchstelle zu erreichen, erlagen 2 Arbeiter einer Vergiftung durch die Abgase des mit Benzin betriebenen Motors der Wasserpumpe. Infolge der herrschenden Kälte hatten sie nämlich darauf verzichtet, zugleich mit dem Inbetriebsetzen des Motors auch die bestehende Ventilation in Gang zu setzen und waren so das Opfer ihrer Unvorsichtigkeit geworden. Als später der Zustand der Stollenwände, der Schmutz und das stellenweise bis 40 cm hohe Wasser das weitere Vordringen erschwerten, faßte man den Entschluß, die unbedingt notwendige Überprüfung der Lage von der Talseite her ins Werk zu setzen. Um jede Gefahr auszuschalten, wurde die aus 2 Ingenieuren und einem Bauunternehmer bestehende Explorationsgruppe mit Kreislaufgeräten ausgerüstet. Zugleich stellte die Firma, welche die Atemschutzgeräte geliefert hatte, auch einen ihrer Instruktoren zur Verfügung, welcher die Begehung organisierte und für das Funktionieren der Sicherheitseinrichtungen verantwortlich war.

Der Eintritt in den Stollen erfolgte am Morgen des 9. 12. 41, nachdem unmittelbar vorher der Instruktor den einzelnen Teilnehmern die mitgebrachten Geräte übergeben, die Masken angepaßt und die Leute über die Funktion der Geräte unterrichtet hatte, was im ganzen ungefähr 25 min in Anspruch nahm. Die ersten 300 m wurden noch ohne Masken und in Begleitung einer 3köpfigen Hilfsmannschaft zurückgelegt. Dann wurden die Uhren der Teilnehmer aufeinander ausgerichtet, der Sauerstoffdruck in den Flaschen kontrolliert und die Masken angezogen. Während nun die Vierergruppe in den Stollen vordrang, zog sich die Hilfsmannschaft in die Nähe des Einganges zurück, dorthin, wo das durch den Stollen flutende Wasser durch eine Ableitung gefaßt und der Boden deshalb trocken war. Das Vorrücken der Explorationsmannschaft erfolgte ordnungsgemäß und unter den üblichen Kontrollen, bis bei einer Distanz von ungefähr 1100 m der einer der

Teilnehmer, G. H., über Unwohlsein zu klagen begann. Eine Kontrolle der Sauerstoffdrucke der einzelnen Flaschen ergab Werte zwischen 95—85 Atm. Trotzdem entschloß man sich, den Rückweg anzutreten. Wenige Minuten später begann G. H. zu schwanken und mußte beim Gehen durch zwei Leute gestützt werden. Nach ungefähr weiteren 200 m fiel er plötzlich in Ohnmacht, wobei er mit dem Kopf ins strömende Wasser geriet. Während der Instruktor sich mit dem Ohnmächtigen beschäftigte und ihn vor dem Wasser in Sicherheit brachte, geriet die Kolonne in Unordnung, indem die beiden Ingenieure den Rückmarsch allein fortsetzten. In der Annahme, daß der Verunfallte bald durch eine Rettungsmannschaft geborgen werden könnte, befreite ihn der Instruktor von der Maske und setzte ihn in bewußtlosem Zustand an die Stollenwand. Bei der nun erfolgenden Fortsetzung des Rückweges stieß der Instruktor nach ungefähr 150 m auf einen der vorausgegangenen Teilnehmer, H. W., der ebenfalls nach vorn auf das Gesicht gestürzt war, sich aber schon vorher die Maske abgerissen und bis auf die Brust entblößt hatte. Auch dieser wurde an die Stollenwand gebettet. Weitere 50 m weiter fand der Instruktor den letzten der Teilnehmer in gleichem Zustand vor wie die anderen. Da der Druck in seiner eigenen Sauerstoffflasche nur noch 10 Atm. betrug — bei G. H. hatte er noch 40, bei H. W. 30 Atm. festgestellt — beschleunigte der Instruktor seinen Rückweg, auf dem er dann nach kürzerer Zeit von der ihm entgegengeeilten Hilfsmannschaft angeblich ebenfalls in etwas benommenem Zustande in Empfang genommen wurde.

Die Verunfallten wurden einige Stunden später durch die inzwischen aufgebotenen Rettungsmannschaften in leblosem Zustand geborgen. Die durch das Gerichtlich-medizinische Institut der Universität Zürich durchgeführte Sektion des einen Teilnehmers, H. W., VII/1088/42, ergab die klassischen Zeichen einer langsam vor sich ergangenen Erstickung: im ganzen Körper flüssiges Blut, akute Stauungsorgane mit Erweiterung des rechten Vorhofs, zahlreiche Erstickungsblutungen, Lungenödem mit hämorrhagischem Einschlag. Tod durch Ertrinken ließ sich mit Sicherheit ausschließen; die normal ausgefallene Bestimmung des CO-Gehaltes des Herzblutes bewies, daß auch keine CO-Vergiftung vorliegen konnte.

Eine später durchgeführte Analyse der Stollenluft ergab eine Reduktion des Sauerstoffgehaltes auf 11,5—15%. Hingegen wurden weder Kohlenmonoxyd noch andere Giftgase festgestellt. Nachdem in sämtlichen Sauerstoffflaschen der Verunfallten noch ein genügender Betriebsdruck festgestellt worden war, mußte als Ursache des Unglückes vor allem ein Fehler im Gebrauch der Kreislaufgeräte vermutet werden. In erster Linie wurde angenommen, daß von den drei im Gebrauch eines Kreislaufgerätes völlig unerfahrenen Verunfallten, sei es infolge

ungenügender Anpassung der Maske, sei es wegen deren absichtlicher Entfernung während des Tragens, sauerstoffarme Stollenluft eingeatmet wurde. Die Schwere des Unglücks scheint allerdings im Zusammenwirken mehrerer ungünstiger Faktoren bedingt zu sein. Nicht nur hatte, wie bereits oben erwähnt, kein einziger der drei tödlich Verunfallten je ein Kreislaufgerät getragen, sondern es mußte auf Grund der späteren Berechnungen auch die für die Instruktion der Teilnehmer verwendete Zeit — nach den für die Anpassung der Masken schätzungsweise je Teilnehmer benötigten etwa 7 min waren dafür insgesamt kaum mehr 5 min übriggeblieben — als völlig unzureichend betrachtet werden. Ebenso war keiner der Beteiligten einer vorgängigen ärztlichen Untersuchung unterzogen worden, obschon es sich bei dem zuerst Verunfallten um einen korpulenten, für ein solches Unternehmen angeblich sehr wenig geeigneten, wenig trainierten Mann handelte. Auch bedeutete die Begehung des zum Teil überfluteten Stollens für die Träger der Kreislaufgeräte eine ziemliche und zum Teil ungewohnte Anstrengung. Eine weitere ungewohnte körperliche und psychische Belastung dürfte auch in der durch die Neutralisation der Kohlensäure in der Kaliumpatrone bedingten erheblichen Erwärmung und subjektiven Verschlechterung der Atemluft gelegen haben, was dann möglicherweise auch den Grund für das vermutete unzeitgemäße Lüften bzw. spätere Ausziehen der Masken abgab. Ungünstig war es auch, daß der Rückmarsch in aufgelöster Formation vor sich ging, indem auf diese Weise die Vorausgehenden vom Instruktor nicht mehr kontrolliert werden konnten. Ebenfalls fehlerhaft war es, daß das Detachement ohne jede Verbindung mit der Außenwelt arbeitete und auch nicht für die Bereitstellung einer Sicherheitsequipe gesorgt hatte. Schließlich fand man auch noch heraus, daß bei dem Apparat des einen Verunglückten die Sauerstoffzufuhr etwas knapp eingestellt war, wodurch hier der Eintritt der Asphyxie begünstigt wurde. Ferner hielt man es nicht für ausgeschlossen, daß das ungeschützte Begehen der ersten 300 m des Stollens möglicherweise bereits den Grund zu einem später sich verstärkenden Sauerstoffdefizit abgab.

Unfälle, sogar tödliche, infolge fehlerhafter Bedienung von Kreislaufgeräten ereignen sich nicht nur bei Ungeübten. Vor wenigen Wochen ist einem solchen Zwischenfall sogar der Sicherheitsingenieur eines großen Bauunternehmens zum Opfer gefallen (T. R., I/24682/54, HR 20 604).

Zur Abdichtung der Basisgesteine einer Staumauer war ein horizontal verlaufender Stollen angelegt worden, von welchem aus unter hohem Druck Zementinjektionen in den Fels vorgenommen wurden. Ein ebenfalls unterirdischer Verbindungsgang verband diesen Injektions-

stollen mit einem 250 m tiefen, senkrechten Schacht, in welchem ein Förderkorb die mit den Betonierungsarbeiten betrauten Werkleute hinunter- und hinauftransportierte. Der Aushub der Mauerfundamente erfolgte mit Hilfe dreier großer Sprengungen. Dabei wurde zugleich auch der horizontale Injektionsstollen streckenweise zum Einsturz gebracht. Anläßlich der beiden ersten Sprengungen wurde sowohl im Horizontalstollen wie auch im Vertikalschacht die Luft auf ihren Gehalt an Kohlenmonoxyd hin untersucht, ohne daß je gefährliche Mengen dieses Gases festgestellt werden konnten. Auch bei der am 3. August 1954, an einem ausgesprochenen Föhntag, um 18^{40} Uhr erfolgenden 3. Sprengung, welche das dem Vertikalschacht am nächsten liegende Gebiet betraf, wurden Luftanalysen durchgeführt, doch beschränkte man sich dabei auf den Injektionsstollen, während im Schacht und an der in seiner Nähe gelegenen Arbeitsstelle der Betoniermannschaft keine Messungen stattfanden. Immerhin gab man aus Gründen der Vorsicht der um 19^{30} Uhr durch den Schacht einfahrenden siebenköpfigen Arbeitsgruppe 2 Mineurlampen mit offener Flamme mit. Deren Erlöschen hätte zwar einen allfälligen Sauerstoffmangel angezeigt, hätte aber nicht notwendigerweise zugleich auch rechtzeitig die Anwesenheit von schädlichen Gasen verraten. Nach ungefähr 80 min Arbeit begann einer der Leute sich schlecht zu fühlen. Noch während dieser wegen seines Zustandes sich mit dem Vorarbeiter besprach, fiel ein zweiter bewußtlos um. Eine Kontrolle der offenen Lampen ergab, daß inzwischen beide erloschen waren und sich nicht wieder anzünden ließen. Nun wurde der Rest der Arbeiter auf dem Grunde des Liftschachtes von einer Panikstimmung ergriffen, rannte zum Teil sinnlos hin und her oder versuchte sogar, an der Schachtwandung in die Höhe zu klettern. Durch diese vermehrten körperlichen Anstrengungen wurde bei einigen weiteren der Eintritt von Vergiftungssymptomen beschleunigt. Der Vorarbeiter hatte inzwischen die Druckluftleitungen geöffnet und lagerte die ohnmächtig gewordenen Kameraden in die Nähe der beiden Ausströmungsstellen. Schließlich gelang es ihm noch, 3 Arbeiter in den soeben herunterkommenden Förderkorb zu schleppen, bis er dann selber im Fahrstuhl zusammenbrach. Die 4 Mann wurden nun in die Höhe gezogen und oben vom Maschinisten der Winde und 2 weiteren Arbeitern in Krankenzimmer gebracht, wo sie sich scheinbar ohne besondere Maßnahmen sehr rasch wieder erholten. Gleichzeitig alarmierte man den zuständigen Sicherheitsingenieur T. R. Dieser benachrichtigte den Werkarzt, versah sich im Magazin des Unternehmens sofort mit einem Kreislaufgerät und ließ sich durch einen Jeep zum Eingang des Schachtes befördern. Noch bevor er den Lift bestieg, beobachtete man, wie er durch Manipulationen am Kreislaufgerät ein zischendes Ausströmungsgeräusch er-

zeugte, das bald wieder verstummte. Dann fuhr er allein in den Schacht hinunter. Nach einer Fahrt von ungefähr 8 min, während welcher er von oben her beobachtet wurde, kam der Förderkorb unten an. Man sah noch wie der Ingenieur beim Verlassen des Förderkorbes nach vorn zu Boden stürzte, sich nochmals erhob, wiederum hinstürzte und dann endgültig auf dem Rücken liegenblieb.

Kurze Zeit darauf wurden die 4 in der Tiefe verbliebenen Arbeiter zusammen mit dem Ingenieur durch eine nachrückende zweiköpfige, ebenfalls mit Kreislaufgeräten ausgerüstete Rettungsmannschaft geborgen. Bei den Arbeitern fiel eine für Kohlenoxydeinwirkung sprechende Veränderung der Hautfarbe auf. Alle 4 kamen ohne Hilfe des Pulmotors bald wieder zu sich. Nur der Ingenieur konnte trotz aller während langer Zeit fortgesetzten Bemühungen nicht mehr ins Leben zurückgerufen werden. Eine später vorgenommene Überprüfung des von ihm benutzten Kreislaufgerätes ergab, daß der Hahn der Sauerstoffflasche nach nur kurzdauernder Benutzung wiederum geschlossen worden war. Die Verbindungsschraube zwischen Flasche und der übrigen Apparatur war nicht angezogen und ließ beim Öffnen des Hahns den Sauerstoff ins Freie ausströmen. Das von einem Beobachter seinerzeit wahrgenommene zischende Geräusch war offenbar durch das Entweichen von Sauerstoff bedingt gewesen. Der Verunfallte hatte den Abschlußhahn der Sauerstoffflasche mit der Verbindungsschraube verwechselt und beim Auftreten des Geräusches den Abschlußhahn statt der Verbindungsschraube betätigt und sich auf diese Weise die Sauerstoffzufuhr selbst abgeschnitten. Sein Tod war deshalb die Folge einer Erstickung infolge Sauerstoffmangels der Respirationsluft. Wäre der Verunfallte bei seinem Vordringen von einem in der Bedienung des Kreislaufgerätes ebenfalls erfahrenen Kameraden begleitet gewesen, so wäre vielleicht der tragische Irrtum früher erkannt und der tödliche Unfall vermieden worden.

Zusammenfassung.

Bericht über eine Reihe zum Teil tödlicher Unglücksfälle durch Erstickung im Stollen wegen Verarmung der Respirationsluft an Sauerstoff als Folge biologischer Oxydationsprozesse. Die Schädigungen ereigneten sich sowohl bei ungeschütztem Betreten von Stollen und Schächten als auch bei Trägern von Sauerstoffgeräten, welche in der Handhabung der Apparate zu wenig Übung besaßen. Die bei 2 Verunglückten durchgeführten Autopsien ergaben die klassischen Zeichen des Erstickungstodes. Bei einem der Überlebenden wurde später eine erhebliche vegetative Dystonie festgestellt, doch bleibt es im Hinblick auf die Vorgeschichte des Patienten sehr zweifelhaft, ob diese Störung, welche zudem noch durch eine Versicherungsneurose kompliziert war,

tatsächlich als Folge einer unfallbedingten Gehirnanämie betrachtet werden darf. Für schweizerische Verhältnisse sind die Fälle bedeutungsvoll, weil sie zeigen, daß auch in Stollen, in welchen keine Gefährdung durch Giftgase angenommen werden kann, mit der Gefahr einer Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes der Luft gerechnet werden muß. Ferner zeigen sie, daß es nicht genügt, Kreislaufgeräte zu besitzen, sondern daß es unbedingt notwendig ist, sich durch Übung mit ihrer Handhabung vertraut zu halten und im Rettungseinsatz keine der gebotenen Vorsichtsmaßnahmen außer acht zu lassen.

Literatur.

Becher, E. u. Mitarb.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Jena: Gustav Fischer 1937. — Castelain, M., et E. Stalinsky: Technologie minière. Paris: Dunod 1934. — Flury, F., u. F. Zernik: Schädliche Gase. Berlin: Springer 1931. — Fritzsche, C. H.: Lehrbuch der Bergbaukunde. Berlin: Springer 1942. — Grosse-Brockhoff, F.: Pathologische Physiologie. Berlin: Springer 1950. — Gruner, M. L.-E.: Cours d'Exploitation des Mines. Paris 1922. — Lehmann, Gunther: Praktische Arbeitsphysiologie. Stuttgart: Georg Thieme 1953.

Gewerbearzt Dr. A. Stökly, Luzern, Fluhmattstraße 1.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 601—610 (1955).

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes
(Leiter: Prof. Dr. Symanski).

Über eine tödliche perakute Arsenwasserstoffvergiftung*.

Von

L. Gramer, Saarbrücken.

(Eingegangen am 10. November 1954.)

Einleitung.

Arsenwasserstoff entsteht als Verunreinigung von Wasserstoff dort, wo Säuren auf Metalle einwirken, und wo die Säure oder das Metall Arsen enthält.

Bei dem arsenhaltigen Ferrosilizium genügt schon Einwirkung von Feuchtigkeit, um Arsenwasserstoff entstehen zu lassen. Er ist meist auch in unreinem Acetylen aus Calciumkarbid und im elektrolytisch gewonnenen Wasserstoff enthalten. Die Möglichkeit seines Entstehens ist besonders in der Industrie gegeben, und Vergiftungen sind vielerorts bekannt geworden, so z. B. in der sog. Formation von Blei-Akkumulatoren, beim Reduzieren chemischer Substanzen durch Metall und Säuren, beim Löten.

Nach Rodenacker soll sich Arsenwasserstoff auch durch die Einwirkung eines Schimmelpilzes auf arsenhalige Tapeten oder auf mit Arsenfarben gestrichene Wände entwickeln. Splittgeber und Ulrich fanden bei den von ihnen beobachteten Arsenwasserstoffvergiftungen, daß AsH_3 sich aus arsenhaltigen Zinkplatten und zinkhaltigen Messingrohren mit Hilfe von Schwefelwasserstoff entwickelt hatte, welcher sich aus einem eisenbakterienenthaltenden faulenden Schlamm gebildet hatte. Es wurde wiederholt auch auf die Möglichkeit einer Arsenwasserstoffvergiftung beim Reinigen von Schwefelsäurebehältern hingewiesen (Moeschlin, Führer, Holstein, Brezina, Taeger, Teleky), jedoch konnten wir, soweit uns die deutsche, französische und englische Literatur zur Verfügung stand, eindeutig beschriebene Fälle nur bei Gerbis, Hagen und Hoffer finden, wobei der Fall von Hagen gewisse Parallelen mit der von uns beobachteten Vergiftung zeigt, von der wir im folgenden berichten wollen, zumal maßgebende Gewerbemediziner wie Zangger, Baader u. a. immer wieder auf die Notwendigkeit, besondere Verlaufsformen von Vergiftungen bekannt zu geben, hingewiesen haben.

Auf weitere Gefahren beim Reinigen von Schwefelsäurebehältern wird übrigens auch aufmerksam gemacht (ohne Autorangabe), und zwar

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

können außer Arsenwasserstoff noch andere schädliche Stoffe, wie Schwefelwasserstoff zuweilen auftreten und zu Vergiftungserscheinungen führen.

Eigene Beobachtung.

Es handelt sich um eine akute tödliche Arsenwasserstoffvergiftung bei einem 60jährigen Hüttenarbeiter, welche sich in einem saarländischen Werk beim Reinigen eines Schwefelsäuretanks ereignete, und welche in foudroyanter Form verlief.

Die nachfolgende Beschreibung der Arbeitsvorgänge und der Krankheitserscheinungen stellen einen zusammengefaßten Bericht aus den Erhebungen des Technischen Sachverständigen, den amtlichen Zeugenaussagen und den von uns an Ort und Stelle angestellten Ermittlungen dar.

Vorgeschichte. Aus den Aktenunterlagen und der Befragung der Ehefrau geht hervor, daß B. früher keine wesentliche Krankheit durchgemacht hat. B. war sein ganzes Leben Hüttenarbeiter.

Am 30. 5. 52, etwa um 14^{45} Uhr, war der 1. Beizer M. beauftragt, zusammen mit den Arbeitern P. T. und P. B. aus S. einen Schwefelsäurebehälter, welcher am Ablaufstutzen undicht war, zu entleeren und umzufüllen. Anschließend sollte der Ablaufstutzen wieder geschweißt werden, um den Behälter erneut mit Schwefelsäure füllen zu können. Der liegende Behälter war etwa 6 m lang und 2 m hoch und hatte oben, etwa in der Mitte, ein Einmannloch von etwa $^1/_2$ m Durchmesser, welches durch einen Deckel zu schließen war. In der einen Ecke, am Boden des Behälters, war der Ablaufstutzen. Der Behälter befand sich außerhalb der Halle.

Der 1. Beizer M. hatte diese Arbeiten früher schon mehrmals durchgeführt, und alle Arbeitsvorgänge waren ihm vertraut. Die Arbeiten wurden ohne jegliche Schutzmaßnahmen ausgeführt (!)

Die Arbeitsgruppe ließ zunächst die Säure auslaufen. Es handelte sich um 64%ige Bleikammerschwefelsäure. Unsere Ermittlungen ergaben, daß eine Lieferung von Schwefelsäure, welche das Werk am 10. 3. 52 erhalten hatte, einen Arsengehalt unter 0,003% aufwies, eine Lieferung vom 5. 3. 52 einen solchen von 0,48%.

Durch das geöffnete Mannloch wurde hernach beobachtet, daß sich noch eine etwa 15 cm hohe Schlammschicht auf dem Boden des Behälters befand, worauf man mit einem Feuerwehrschlauch Wasser durch das Mannloch in den Behälter spritzte, um den Schlamm herauszuspülen. Schließlich stieg B., um den letzten Rest noch zu entfernen, durch das Mannloch in den Behälter. Mit dem Besen fegte er den Schlamm zum Ablaufstutzen. Dann verließ er den Behälter, in dem er sich etwa 5 min aufgehalten hatte.

Seinen Arbeitskameraden gegenüber klagte er sofort über starke Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Außerdem hat der Zeuge D. ein auffallendes Husten bei B. bemerkt. D. gibt weiter an, daß er selbst sich anschließend in den Kessel begeben habe, um die Abdichtung des Schweißloches vorzunehmen. Er habe es aber darin wegen der „Dämpfe" nicht lange aushalten können. Abends habe er Brechreiz und Kopfschmerzen verspürt.

B. begab sich bei Schichtende gegen 15 Uhr sofort nach Hause, wo seine Beschwerden schließlich im Laufe des Nachmittags zunahmen. Nach Aussagen der Ehefrau habe er mehrere Male erbrochen, wobei das Erbrochene dunkel gefärbt gewesen sei. — In der folgenden Nacht sei der Kranke gegen 1 Uhr aufgestanden, um in der Küche eine Tasse Kaffee zu sich zu nehmen. Daraufhin sei ihm scheinbar etwas besser geworden. — In den frühen Mogenstunden des 30. 5. 52 fand ihn seine Frau tot im Bett.

B. war nach den übereinstimmenden Zeugenaussagen immer ein besonders gewissenhafter und gründlicher Arbeiter, was wahrscheinlich macht, daß er in den 5 min seiner Giftexposition reichlich inspirierte, wohingegen der Zeuge D. nur ganz kurzfristig den Kessel befahren hat und dementsprechend keinen Schaden erlitten hat.

Die *Obduktion* am 31. 5. 52 ergab folgendes (bis auf das Wesentliche stark gekürzt unter Weglassung der Normalbefunde)[1]:

Äußere Besichtigung. Leiche eines kleinen Mannes von ausreichendem Ernährungs- und Körperzustand. Blaurote, nicht wegdrückbare Totenflecke.

Innere Besichtigung. Brusthöhle: Die *Lungen* sind *ziemlich groß* (Lungengewicht rechts 1610 g, links 1860 g) und ziemlich *schwer*. Sie fühlen sich etwas *fester* an. Von den Schnittflächen durch das Lungengewebe fließt *viel schaumige Flüssigkeit* ab. Die Lungenläppchenzeichnung ist überall gleichmäßig gut deutlich. Keine herdförmigen Veränderungen im Lungengewebe.

Die *Bronchien* und ihre Äste sind leicht zu eröffnen. Die Schleimhaut ist von grauroter Farbe und mit Schleim bedeckt.

Bauchhöhle. Die *Leber* ist mittelgroß (1450 g) und mittelfest. Sie überragt den rechten Rippenbogen um etwa 1 Querfingerbreite. Auf den braunroten Schnittflächen ist die Leberzeichnung regelrecht. Die *Milz* ist nicht sehr groß (100 g) und mittelfest. Kapsel zart und glatt. Auf der dunkelroten Schnittfläche ist die Pulpa mit dem Messerrücken kaum abstreifbar.

Die *Nieren*kapseln sind leicht abziehbar. Die Nierenoberflächen sind glatt. Auf den dunkelroten Schnittflächen ist die Rindenmarkzeichnung überall deutlich.

Die Nierenbecken und Harnleiter sind nicht erweitert. Die Schleimhaut ist grau und glatt.

Die *Harnblase* enthält wenig trüben Urin. Die Schleimhaut ist grau und glatt. Die Wandung nicht verdickt.

Gehirn. Das Gehirn ist *ziemlich groß* (1610 g) und weich. Die Gehirnwindungen sind regelrecht gebildet, die Furchen nicht verstrichen. Auf den Schnittflächen durch die Gehirnsubstanz ist die Rindenmarkgrenze deutlich.

Die Stammganglien sind regelrecht gebildet. Die Gehirnhöhlen sind ziemlich weit und auf der Innenfläche sind glashelle, etwa stecknadelspitzgroße Erhebungen zu erkennen.

Die Blutleiter des Schädels enthalten flüssiges und geronnenes Blut. Die Schlagadern an der Gehirnbasis sind leicht zu eröffnen. Sie sind leer. Die Innenhaut ist zart und glatt.

Hirnanhangsdrüsen und Zirbeldrüsen regelrecht gebildet.

Das Rückenmark erscheint ziemlich weich. Auf den Schnittflächen durch das Rückenmark quillt die Marksubstanz auf der Schnittfläche etwas vor.

Histologische Untersuchung.

Niere. Starke degenerative Veränderungen des *Harnkanälchenepithels* mit *Verbreiterung* und *Vacuolisierung* des *Zellplasmas* sowie *Pyknose* des Zellkerns vielfach *bis zur völligen Nekrose* des *Harnkanälchenepithels* festzustellen. Eine *Kanälchenlichtung* ist hierbei oft *nicht mehr wahrzunehmen.* Auch im Bereiche der *Schaltstücke* Feinvacuolisierung und *Verfettung* des Zellplasmas. *Ödem* und einzelne kleine *Blutungen* im Zwischengewebe der *Markpapillen.* Die Glomerulusschlingen sind mittelstark mit Blut gefüllt. Im Kapselraum befinden sich einzelne Erythrocyten und geronnene Flüssigkeit. Die *Glomerulusschlingen* sind breit und wie

[1] Obduzent Herr Prof. Dr. ROTTER, Universität des Saarlandes, dem auch an dieser Stelle für die Überlassung des Obduktionsprotokolls gedankt sei.

gequollen. Stellenweise auch Endothelschwellung der Vasa afferentia. Die Gefäßquerschnitte der mittelgroßen und kleineren Nierengefäße weisen mittelstarke arteriosklerotische Prozesse auf. Einzelne Glomeruli sind zu hyalinen Scheiben umgewandelt.

Leber. Starke Vacuolisierung, klein- und großtropfige *Verfettung* der Leberzellen, stellenweise mit *Destruktion* der *Leberzellbalken.* Feinkörnige Gallepigmentablagerung in Leberzellen der zentralen Läppchenanteile und Gallecylinder. *Schwellung* und *Verfettung* der *Sternzellen.* Die Blutcapillaren sind meist prall gefüllt.

Lunge. Die *Lungenalveolen* sind meist mit *Flüssigkeit* gefüllt. Mittelstarke Blutfüllung der Capillaren des Interstitiums.

Gehirn. Starke Erweiterung der Virchow-Robinschen Räume in der Hirnrinde, im Marklager und im Bereich der Stammganglien, die mit geronnener Flüssigkeit erfüllt sind. Das an die Gefäßscheiden angrenzende Gehirngewebe ist vielfach auseinandergedrängt, so daß kleine Vacuolen entstanden, die zum Teil mit Flüssigkeit erfüllt sind. Verfettung der Endothelien in kleinen Gefäßästen in der Rinde und im Marklager.

Die *Untersuchung* von *Organteilen* und *Blut* (Chemische Abteilung des Staatlichen Instituts für Hygiene und Infektionskrankheiten, Saarbrücken, Leiter: Prof. Dr. Ulrich) ergab eine *Gesamtmenge an Arsen* (bestimmt als As_2O_3) von etwa *21 mg* im Organismus — normale mittlere Gewichtsmenge der Organe vorausgesetzt. Es fanden sich jeweils auf die Organgesamtmenge berechnet:

im Blut etwa	18000 γ, d. i. 300 γ-%
in den Lungen etwa	1200 γ, d. i. 80 γ-%
in Leber und Milz etwa	200 γ, d. i. 12 γ-%
in der Niere etwa	36 γ, d. i. 24 γ-%
in Magen etwa	1600 γ, d. i. 400 γ-%
in Gehirn	—

Die Gesamtmenge von ungefähr 21 mg Arsentrioxyd im Organismus entspricht — da B., wie uns die Ehefrau angab, etwa 60 kg wog — einem Gehalt von 0,35 mg As_2O_3/kg Körpergewicht, d. i. 35 γ-%.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach Gadamer liegt eine Arsenvergiftung vor, wenn die gefundene Arsenmenge 0,1 mg/kg Körpergewicht (d. i. 10 γ-%) nahekommt oder übersteigt.

Bei der Beurteilung solcher Arsenkonzentrationen ist es erforderlich, kurz auf den physiologischen Arsengehalt einzugehen.

Ammon zählt das Arsen zu den Spurenelementen mit fraglicher physiologischer Bedeutung, und der normale Arsengehalt im Organismus wird von verschiedenen Autoren wie folgt angegeben:

Nach Führer beträgt die normale Arsenkonzentration im Blut unter 2 γ-%, in Leber und Niere unter 10 γ-%. Lang gibt an, daß der Mensch normalerweise 0—1 mg Arsen/Tag (d. i. 0—1000 γ) durch die Nahrung aufnehme und 0,0—0,2 mg (d. i. 0—200 γ) täglich im Urin ausscheide.

Der normale Arsengehalt beträgt nach Lang in:

Niere:	0,014—0,027 mg in 100 g frischem Organ	=	14—27 γ-%
Herz:	0,018—0,032 „ „ „ „ „ „	=	18—32 γ-%
Gehirn:	0,012—0,018 „ „ „ „ „ „	=	12—18 à-%
Leber:	0,012—0,032 „ „ „ „ „ „	=	12—32 γ-%
Lunge:	0,020—0,025 „ „ „ „ „ „	=	20—25 γ-%
Muskel:	0,014—0,026 „ „ „ „ „ „	=	14—26 γ-%
Knochen:	0,012—0,017 „ „ „ „ „ „	=	12—17 γ-%
Darm:	0,011—0,015 „ „ „ „ „ „	=	11—15 γ-%
Blutplasma	0,06 „ „ „ „ „ „	=	60 γ-%

Aus diesen Darlegungen folgt, daß in unserem Falle die physiologischen Organkonzentrationen erheblich überschritten wurden.

Die Entstehung des AsH_3 in dem Schwefelsäurebehälter ist folgendermaßen zu erklären. Durch das Reinigen des Behälters mit Wasser entstand aus den Säurerückständen verdünnte Säure, aus welcher sich mehr als aus konzentrierter Säure naszierender Wasserstoff entwickelt, der seinerseits wieder mit dem in der Säure enthaltenen Arsen AsH_3 bildete.

Zunächst noch einige Bemerkungen über die Toxizität und den Wirkungsmechanismus des AsH_3.

Nach Führer wirken bei etwa 1stündiger Einatmung Konzentrationen von 0,1 mg AsH_3/Liter Luft bereits toxisch. Als höchst zulässige Konzentration in Industriebetrieben wird von Patty (umgerechnet auf Arsenik) 3,2 mg/m³ Luft angegeben.

Arsenwasserstoff ist ein schweres Blutgift. Die hämolytische Wirkung beruht nach Jung (zit. bei Moeschlin) wahrscheinlich zum Teil darauf, daß durch die Blockierung der Katalase in den Erythrocyten sich Wasserstoffperoxyd anreichert, mit nachfolgender Hämolyse.

Nach Labes wird der Arsenwasserstoff vorwiegend im sauerstoffreichsten Gewebe, nämlich im Blut, zum elementaren Arsen bzw. ihm nahestehenden Oxydationsstufen oxydiert, wobei er nachweisen konnte, daß dieses eine hämolytische bzw. cytolytische Wirkung entfaltet.

Auch Heubner kommt zu entsprechenden Ergebnissen. Er gibt an, daß AsH_3 am Blutfarbstoff als Katalysator oxydiert wird, wobei als Endprodukt arsenige Säure entsteht. Dabei wirke das Hydroxylarsin (H_2AsOH), welches Heubner als Zwischenprodukt bei der Aufoxydation vermutet, bereits hämolytisch.

Wohl mögen noch andere, ungeklärte oder nicht ganz geklärte Faktoren beim Wirkungsmechanismus der Arsenwasserstoffvergiftung eine Rolle spielen. Doch geht aus allen diesen Darlegungen hervor, daß der *Arsenwasserstoff im Blut oxydiert* wird, wobei *hämolysierend wirkende Zwischenstufen* entstehen.

Die schwere Hämolyse mit ihren Folgeerscheinungen, die das hervorstechende klinische Symptom einer akuten Arsenwasserstoffvergiftung darstellt, findet somit ihre Erklärung.

Die daraus resultierenden klinischen Erscheinungen sind kurz folgende:

Meist erst nach einer Latenzzeit von einigen Stunden, bei schweren Fällen auch früher, treten Kopfschmerzen, Benommenheit, Angst- und Kältegefühle, braunrote Verfärbung der Haut, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch und Fieber auf, im Anschluß daran bei länger Überlebenden hämolytischer extrahepatischer Ikterus mit Bilirubinvermehrung. Dabei findet sich dann im Urin als Folge der Hämolyse und Katalaseschädigung zuerst Hämoglobin, später Hämatin und Porphyrin (gelegentlich wurde auch Hämiglobin angegeben, dem wurde aber widersprochen, z. B. von Baader und Rodenacker), ferner Urobilin und Urobilinogen, nicht aber (s. Rodenacker) Bilirubin. Der Urin erscheint dabei zunächst rot, später dunkel gefärbt. Endlich bildet sich eine Anurie aus durch Verstopfung der Harnkanälchen, welche bei schweren Fällen zur Urämie und unter Cyanose gewöhnlich in wenigen Tagen zum Tode führt.

Milz- und Leberschwellung gehören dabei (allein schon durch das Überangebot an abzubauendem Hämoglobin) mit zum Krankheitsbild. Daneben ist eine direkte toxische Schädigung der Leberparenchymzelle anzunehmen.

Bei rasch einsetzender Hämolyse mit starkem Hämoglobinverlust kann es frühzeitig zu Asphyxien kommen, ferner durch Schädigung des Kreislaufes (möglicherweise auch durch direkte Schädigung des Alveolarepithels) zu Lungenödem mit fatalem Ausgang (Patty).

Zur Frage der Überlebensdauer ist festzustellen, daß bei dem von uns beobachteten Falle der Tod schon etwa 10—14 Std nach der Einwirkung eingetreten ist, was bemerkenswert ist, da andere Autoren von tödlichen Arsenwasserstoffvergiftungen mit längerer Überlebungsdauer berichteten, wobei wesentlich höhere Arsenmengen in den Organen gefunden wurden. So beschreiben Assouly und Griffon 2 Fälle einer akuten, beruflich verursachten Arsenwasserstoffvergiftung, davon einer mit tödlichem Ausgang nach 8 Tagen. Es ergab sich ein Gehalt an Arsen von 400 γ-% in der Milz, 300 γ-% in der Leber, 140 γ-% in der Niere, 140 γ-% im Magen und 60 γ-% im Darm.

Binet und Mitarbeiter heben bei ihren 3 beschriebenen Fällen von Arsenwasserstoffvergiftung, von denen einer tödlich verlief, besonders die Leberveränderungen hervor. Zwar muß der in allen Fällen am Tage nach der Intoxikation beobachtete generalisierte Ikterus vorwiegend als ein hämolytischer angesehen werden, auf Grund der massiven Zerstörung der roten Blutkörperchen, doch konnte in allen

Fällen auch eine Leberschädigung nachgewiesen werden, wie es auch in dem von uns beschriebenen Falle geschah.

Auch HILTERHAUS beschreibt neben Blut- und Nierenveränderungen ausführlich Leberschädigungen, die er bei Arsenwasserstoffvergiftungen beobachtete, und zwar Trübung und Schwellung der Leberzellen, groß-, mittel- und kleintropfige Verfettung. Die Zellkerne wiesen Abblassung, Deformierung und Pyknose auf, ferner fanden sich Kernschatten und Kerntrümmer und eine wesentliche Vermehrung der Mitosen aller Stadien. Auch die KUPFFERschen Sternzellen zeigten geringe klein- und mitteltropfige Verfettung, wie es bei dem von uns beschriebenen Fall auch gefunden wurde.

Vier Arsenwasserstoffvergiftungen wurden von GRASSMANN beobachtet, wovon 1 Fall 7 Tage später tödlich endete. Es ergab sich ein Arsengehalt von 260 γ-% in der Leber, 220 γ-% in der Milz, 100 γ-% in den Nieren, 20 γ-% in der Lunge, 100 γ-% im Gehirn, 500 γ-% in der Galle, 460 γ-% in der Gallenblase und 100 γ-% im Brustbein.

DE SCOVILLE berichtet über eine tödliche Arsenwasserstoffvergiftung bei einem Arbeiter, der mit dem Abtrocknen von Elektroden beschäftigt war, welche zuvor in eine Schwefelsäurelösung eingetaucht worden waren, um sie von einer umgebenden Zinkschicht zu befreien. Der Tod erfolgte 54 Std nach der Vergiftung.

Was die histo-pathologischen Veränderungen der Niere anbelangt, so ergab die Untersuchung des von DE SCOVILLE beschriebenen Falles Schädigungen im ganzen Ausdehnungsbereich der Nephrons, die Zellschädigungen waren aber vor allem im distalen gewundenen Teil der Harnkanälchen besonders ausgeprägt. Es fand sich eine tubuläre Nekrose der distalen Harnkanälchensegmente, mit einem Agglomerat von Hämoglobinzylindern und nekrotischen Zellen, Rupturen der Harnkanälchen in die Nieren, Dilatation der proximalen gewundenen Kanälchen. Hämoglobinkristalle fanden sich nicht, auch keine großen interstitiellen Ödeme, wahrscheinlich infolge der schnellen Entwicklung der Vergiftung. Eine Anurie hatte sich sehr schnell ausgebildet.

Dieser Fall von DE SCOVILLE hat in seinen klinischen und anatomopathologischen Syndromen große Ähnlichkeit mit unserem oben beschriebenen. Auch in unserm Fall war die Entwicklung der Vergiftungserscheinungen so überstürzend, daß keine Zeit mehr zur Bildung einer Hämaturie und sonstiger charakteristischer Symptome einer AsH_3-Vergiftung blieb. Die Nekrose der Harnkanälchen war offenbar massiv, und eine totale Anurie muß sich schon sehr zeitig ausgebildet haben. Der überraschend schnell einsetzende Tod (10—14 Std nach der Vergiftung) dürfte durch Asphyxie infolge der Hämolyse, ferner durch Kreislaufschädigung und das Lungenödem zu erklären sein.

Übereinstimmend geht daraus hervor, daß die schwere Kreislaufschädigung, die für einen letalen Ausgang in erster Linie anzuschuldigen ist, einmal durch die *Hämolyse* und ihre Folgen bedingt ist, zum andern, daß dieser Effekt ungünstig überlagert werden kann von einem Lungenödem auf Grund auch eines primär toxischen Angriffspunktes am Alveolarepithel, im Sinne einer cytolytischen Wirkung von Oxydationsprodukten des AsH_3, in Anbetracht des hier analog den Erythrocyten zu erwartenden hohen O_2-Potentials (im übrigen ist ja die Hämolyse nichts anderes als eine Sonderform der Cytolyse).
Auf die Lungenschädigung durch AsH_3, welche auch in unserem Falle zu verzeichnen war, wird übrigens auch in den im französischen Amtsblatt dargelegten Anweisungen für die Ärzte, die mit der Überwachung der Arbeiter betraut sind, welche der Gefahr einer Arsenwasserstoffinhalation ausgesetzt sind, besonders eingegangen. Danach wird von broncho-pulmonalen congestiven und ödematösen Affektionen, allerdings nach Inhalation beträchtlicher Dosen von AsH_3, berichtet.

In unserem Falle, bei welchem der Vergiftete innerhalb 10—14 Std zu Tode kam, muß also *zusammenfassend* folgendes festgehalten werden: anatomo-pathologisch fanden sich Leberparenchymschäden, Nierenveränderungen im Sinne einer Läsion des Harnkanälchenepithels und ausgedehnte Verstopfung der Harnkanälchen, ferner Lungenödem. Darüber hinaus wurde eine ausgesprochene Schädigung der Capillarfunktion gefunden mit starker Reaktion in der terminalen Strombahn, teilweise bis zur Stase.

Für den Tod verantwortlich zu machen ist in erster Linie das Kreislaufversagen, einmal auf Grund der Blutgiftwirkung des AsH_3, andererseits durch das Lungenödem, darüber hinaus möglicherweise auch durch die Folgen der Anurie (Coma uraemicum).

Die *Unfallverhütungsvorschriften* verlangen, daß das Befahren von Schwefelsäurebehältern, in denen mit dem Auftreten nitroser und anderer gesundheitsgefährlicher Gase, z. B. Arsenwasserstoff, zu rechnen ist, nur unter Anwendung besonderer Sicherheitsmaßregeln, wie Tragen geeigneter Atemschutzgeräte usw., gestattet ist.

In unserem Falle hatte der zuständige Unfallversicherungsträger daraufhin bei dem Oberversicherungsamt die Bestrafung des Verantwortlichen beantragt, außerdem hat, wie dies bei tödlichen Arbeitsunfällen automatisch der Fall ist, der Staatsanwalt die Angelegenheit aufgegriffen, und ein gerichtliches Strafverfahren war eingeleitet worden. In beiden Fällen mußte jedoch Freispruch erfolgen, weil die Schuldfrage und die Verantwortlichkeit einer Einzelperson nicht geklärt werden konnte. Daraufhin und aus sozialen Gründen hat der Technische Ausschuß des Unfallversicherungsträgers auf eine Regreßnahme verzichtet.

Zusammenfassung.

Darstellung eines Falles einer perakut verlaufenen, tödlichen industriellen Arsenwasserstoffvergiftung. Nach einer Beschreibung der Arbeitsvorgänge wird kurz auf die klinischen Erscheinungen, insbesondere auf den Obduktionsbefund, die histologischen Veränderungen und die Organanalysen eingegangen und der Fall mit bereits bekannten Veränderungen in Beziehung gebracht. Der Vergiftungsmechanismus wird erörtert. Das Bemerkenswerte an dem Fall war einmal der perakute foudroyante Verlauf, der es nicht zur Entwicklung einer Hämaturie kommen ließ, und die Verursachung der Vergiftung durch kurzdauernde Reinigungsarbeiten in einem Schwefelsäuretank, welche zwar im Schrifttum häufig erwähnt, aber nur sehr selten genau beschrieben worden ist, so daß die Mitteilung eines weiteren kasuistischen Beitrages sich als wünschenswert erwies.

Literatur.

Ammon, R.: Die Spurenelemente, ihre Bedeutung für die Lebewesen und therapeutische Möglichkeiten. Med. Welt **1951**, Nr 9, 269. — Assouly, et H. Griffon: L'intoxication par l'hydrogène arsénié au cours du détartrage par les acides. Arch. Mal. profess. **10**, 337 (1949). — Baader, E. W.: Schädigungen des Blutes durch chemische gewerbliche Einflüsse. Arch. Gewerbepath. **7**, 597 (1937). — Binet, L., H. Bour, R. Fabre, J. Lacorne et J. Verne: L'intoxication par l'hydrogène arsénié. Arch. Mal. profess. **4**, 97 (1942). — Binet, L., H. Bour et J. Lacorne: Le foie dans l'intoxication par l'hydrogène arsénié. Arch. Mal. profess. **3**, 307 (1941). — Brezina, E.: Die gewerblichen Vergiftungen und ihre Bekämpfung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932. — Flury, F., u. F. Zernick: Schädliche Gase. Berlin: Springer 1931. — Führer, H.: Medizinische Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — Gadamer, J.: Lehrbuch der chemischen Toxikologie. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 1924. — Gerbis, H.: Drei gewerbliche Arsenwasserstoffvergiftungen mit tödlichem Ausgang. Münch. med. Wschr. **1925**, 1378. — Hagen, J.: Berufliche tödliche Arsenwasserstoffvergiftung. — Führer-Wielands Slg Vergift.fälle **11**, 15 (1940). — Hansen, F., u. K. O. Möller: Arsenic contents of human organs after fatal poisoning with arsenic trioxide and other arsenical compounds, with some remarks on the manifestations of arsenic poisoning. Acta pharmacol. (Kobenh.) **5**, 135 — 152 (1949). — Heubner, W.: Zit. bei Rodenacker. — Heubner, W., u. K. Wolff: Über die Wirkungsweise des Arsenwasserstoffs. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **181**, 149 (1936). — Hilterhaus, H.: Pathologisch-anatomische Befunde bei Arsenwasserstoffvergiftung. Arch. Gewerbepath. **6** (1935). — Hoffer,: Zit. bei Flury u. Zernik, Z. Gewerbepath. **1910**, 180. — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1949. — Labes, R.: Der Mechanismus der Arsenwasserstoffvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 2152. — Lang, K.: Die Spurenelemente und ihre Bedeutung für den Menschen. Ärztl. Akad. **3**, 854 (1949). — Langelez, A.: Traité des maladies professionelles. Lüttich: Ed. Desoer (ohne Angabe des Erscheinungsjahres). — Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — Nuck, K., u. R. Jaffe: Sonderfälle von Vergiftungsmöglichkeiten durch Arsenwasserstoff. Arch. Gewerbepath. **3**, 496 (1932). — Patty, Frank A.: Industrial hygiene and

toxicology. New York u. London: Interscience Publishers 1948. — Rodenacker, G.: Die chemischen Gewerbekrankheiten und ihre Behandlung. Sammlung Arbeitsmedizin, Heft 12. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1953. — Scoville, A. de: Étude histo-pathologique et histo-physiologique d'un cas d'intoxication par l'hydrogène arsenié. Considérations sur le mécanisme de son anurie. — Splittgeber, A., u. K. H. Ulrich: Energietechnik **1** (1951). Zit. bei Rodenacker. Taeger, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Berlin: Springer 1941. — Teleky, L.: Gewerbehygienische Erhebungen und Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 720. — *Ohne Autorangabe:* Tödliche Vergiftungen beim Reinigen von Schwefelsäurebehältern. Techn.-Ind. u. Schweiz. Chem.-Ztg **23**, 96 (1940). — Franz. J. officiel Nr 304, vom 25 Dez. 1950, S. 13, 181.

Dr. L. Gramer, Saarbrücken, Institut für Arbeitsmedizin
der Universität.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 611—615 (1955).

Arbeitsmedizin in Frankreich *.

Von

M. Marchand, Lille, und J. L. Fried, Valenciennes.

(Eingegangen am 8. November 1954.)

Während des Krieges 1914—1918 wurden in Frankreich zum erstenmal in einigen Betrieben systematische ärztliche Untersuchungen vorgenommen. Es waren zunächst die Arbeiter der Rüstungsbetriebe, die dieser ärztlichen Betreuung teilhaftig wurden. Der erste Gesetzentwurf über die Arbeitsmedizin erschien aber erst im Juni 1940. Es handelte sich hier hauptsächlich um eine Empfehlung an die Leiter gewisser Industriebetriebe, die ärztliche Untersuchung ihrer Belegschaftsmitglieder anläßlich der Anstellung sowie periodische Nachuntersuchungen zu organisieren.

Es war lediglich eine Empfehlung. Bestrafung im Falle der Nichtbeachtung war nicht vorgesehen. Diese Empfehlung vom Juli 1940 ist wenig beachtet worden.

Das Gesetz vom 28. 7. 1942 über den ärztlichen und sozialen Arbeitsdienst verpflichtete alle Industriebetriebe mit einer Belegschaft von über 500 Beschäftigten, einen werksmedizinischen Dienst einzurichten.

Dieses Gesetz trat erst 1943 in Kraft und zwar nur für 3 Betriebszweige: die Ledererzeugung, die keramische Industrie und die Metallverarbeitung. Auch in manchen anderen Industriezweigen wurden solche ärztliche Betriebsdienste freiwillig eingerichtet; das war allerdings sehr selten.

Erst das Gesetz vom 11. 10. 1946 legte die Richtlinien für die Durchführung der Arbeitsmedizin in Frankreich in der jetzt noch bestehenden Form fest. Sein Anwendungsgebiet erstreckt sich auf sämtliche gewerbliche und öffentliche Betriebe, auf Handelsgesellschaften und Vereinigungen unabhängig von der Zahl der Beschäftigten.

Die Werksärzte müssen Inhaber eines Diploms der Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene sein und sollen vorzugsweise hauptamtlich tätig sein.

Die Aufgabe dieser Ärzte ist ausschließlich vorbeugend. Sie besteht in der Überwachung der Arbeitsbedingungen und des Gesundheitszustandes der Werktätigen. Der Werksarzt ist ein Privatangestellter, also kein Beamter. Er wird vom Unternehmer beschäftigt im Einvernehmen mit dem Betriebsausschuß, dessen Mitglieder hauptsächlich aus den Gewerkschaften hervorgehen.

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

Der werksärztliche Dienst ist entweder für einen Einzelbetrieb vorgesehen oder er ist mehreren Betrieben gemeinsam, je nach ihrer Bedeutung und Größe. Die Kosten werden vom Unternehmer getragen.

Die Anwendungsverordnungen dieses Gesetzes — die letzte ist vom 27. 11. 1952 — setzen die Zeit fest, die der Werksarzt dem Betriebe widmen muß.

Eine Stunde monatlich für je 30 Lohnempfänger der nichtindustriellen Betriebe, also Handelsbetriebe, öffentliche Ämter, freie Berufe, Gesellschaften aller Art.

Eine Stunde monatlich für je 10 Arbeiter der Betriebe, die eines besonderen Arbeitsschutzes bedürfen. Eine Aufstellung dieser gesundheitsschädlichen Betriebe wird in der Verordnung angegeben, z. B. Zubereitung, Anwendung und Handhabung von Brom, Chlor, Schwefelkohlenstoff, Blei, Quecksilber usw., Spritzmalerei, Arbeit in Preßluft, Arbeiten, die Kieselstaub verursachen usw.

In allen anderen Betrieben: 1 Std monatlich für je 25 Angestellte, für je 15 Arbeiter oder für je 10 Jugendliche unter 18 Jahren.

Im allgemeinen wird der Werksarzt ungefähr $^1/_4$ Std je Untersuchung brauchen. Er wird sich genug Zeit lassen, um die Werkshallen zu besuchen und die einzelnen Arbeitsposten am Platze zu studieren.

Ein Betrieb, der gesetzmäßig den Arzt mindestens 173 Std monatlich beansprucht, ist verpflichtet, einen eigenen Werksdienst einzurichten mit einem hauptamtlich beschäftigten Arzt. Die Kosten der Einrichtung, die Besoldung des Arztes und seiner Gehilfen gehen zu Lasten des Unternehmers. Kleinere Betriebe richten einen gemeinsamen Werksdienst ein und beschäftigen einen gemeinsamen Werksarzt. Die Unkosten werden anteilmäßig verteilt.

Ein Jahresbericht über den werksärztlichen Dienst wird vom Werksarzt an den staatlichen Gewerbearzt, sowie an die Gewerbeinspektion gerichtet.

Über die Wahl der Person des Arztes oder seine Entlassung müssen sich Unternehmer und Betriebsausschuß einigen. Etwaige diesbezügliche Streitfragen werden vom Gewerbeinspektor nach Rücksprache mit dem staatlichen Gewerbearzt geschlichtet.

Das Gesetz bestimmt auch die Verpflichtungen des Werksarztes.

I. Ärztliche Untersuchung bei der Anwerbung.

Jeder Werktätige wird vor seinem Arbeitsantritt ärztlich untersucht. Dabei wird eine Lungendurchleuchtung vorgenommen.

Der Zweck dieser Untersuchung ist, festzustellen 1. ob der Arbeitsbewerber nicht etwa ein für seine Arbeitsgenossen ansteckendes Leiden hat; 2. ob er, ärztlich gesehen, für die verlangte Arbeit fähig ist; 3. von

welchen Arbeiten er auf Grund seines Gesundheitszustandes auszuschließen ist und für welche Arbeiten er sich besonders eignet. Die Sozialfürsorgerin nimmt sich der vom Arzte nicht zugelassenen Arbeitsanwärter an, um sie einem Arzte, dem Krankenhaus oder dem Arbeitsamt zuzuführen.

Der Arzt stellt ein Zeugnis aus, das in den meisten Betrieben und Sozial-Fürsorgestellen von gleichem Muster ist. Das ärztliche Zeugnis wird vom Werksarzt aufbewahrt. Es darf nötigenfalls nur dem staatlichen Gewerbearzt gezeigt werden. Ein Auszug davon wird dem Werktätigen ausgehändigt. Die Betriebsleitung bekommt lediglich eine Arbeitsfähigkeitsbescheinigung ohne jegliche medizinische Angaben.

II. Ärztliche Nachuntersuchungen.

Alle Werktätigen werden in gewissen Abständen nachuntersucht, wenn möglich alljährlich. Jugendliche unter 18 Jahren sollen alle 3 Monate vom Arzt gesehen werden. Schwächliche Arbeiter, schwangere Frauen, Mütter eines Kindes von unter 2 Jahren, Verstümmelte, Versehrte werden häufiger untersucht. Es bleibt dem Arzt überlassen, die Häufigkeit der Untersuchungen zu bestimmen.

Besondere Vorschriften gelten für Industriebetriebe mit beruflichen Gesundheitsgefahren. So werden z. B. in der Bleiindustrie Beschäftigte nicht bloß beim Arbeitsbeginn untersucht, sondern auch 3 Monate später, dann in 6monatlichen Abständen und zwar mit Hämogramm und sonstigen Proben. Dasselbe geschieht bei Benzol, Quecksilber usw.

Der Werktätige, der mehr als 3 Wochen wegen Krankheit abwesend war, muß bei der Wiederaufnahme seiner Arbeit untersucht werden, ebenso bei jeder Berufskrankheit, als auch bei öfterem Fernbleiben von der Arbeit.

Der Werksarzt stellt fest, ob keine Ansteckungsgefahr für die Arbeitskollegen besteht, ob die Leistungsfähigkeit genügend ist oder ob etwa ein Arbeitswechsel vorgeschlagen werden muß.

Die ärztliche Kontrolle bei Krankheit oder Unfall wird von den Vertrauensärzten der Krankenkassen ausgeführt. Der Arbeitsarzt ist kein Kontrollarzt.

Alle werksärztlichen Untersuchungen werden während der normalen Arbeitszeit vorgenommen und dem Werktätigen als normale Arbeitszeit angerechnet.

Der Werksarzt ist kein behandelnder Arzt; er gibt die erste Hilfe, er überwacht die Arbeit der Krankenschwestern und überweist die Kranken ihrem behandelnden Arzt, mit dem er meistens in enger Verbindung steht.

Der Werksarzt beschäftigt sich auch mit Fragen der Hygiene des Betriebes. Er nimmt an den Sitzungen des Ausschusses für Hygiene

und Sicherheit teil. Er ist der Berater des Betriebes in Fragen der Heizung, Beleuchtung, Einrichtung von Garderoben, Waschräumen, des Staub-, Gas- und Dampfschutzes. Er überprüft die Anpassung des arbeitenden Menschen an seinen Arbeitsplatz und bemüht sich die Arbeitsbedingungen beständig zu verbessern.

Der Arzt ist an das Berufsgeheimnis, die Fabrikation betreffend, gebunden. Die Betriebsleitung muß der Ansicht des Werksarztes Rechnung tragen. Etwaige Streitfragen sind dem Arbeitsinspektor und dem staatlichen Gewerbearzt zu unterbreiten.

Der Werksarzt meldet alle Berufskrankheitsfälle, von denen er Kenntnis hat, dem Arzt der Arbeitsinspektion. Diese Meldung soll zu statistischen Zwecken dienen.

Was Einrichtung und Hilfspersonal betrifft, ist gesetzmäßig für 500 Beschäftigte der nicht-industriellen Betriebe und für 200 Beschäftigte der industriellen Betriebe ein Gesundheitshelfer bzw. eine Schwester vorgeschrieben. Zwei Gesundheitshelfer bzw. Schwestern sind für nicht-industrielle Betriebe von über 1000 und für industrielle Betriebe von 800 Beschäftigten ab, vorgesehen. Bei einer Belegschaft von über 2000 ist eine zusätzliche Hilfskraft für je 1000 Personen vorgesehen.

Der werksärztliche Dienst ist während der ganzen Arbeitszeit tätig, auch bei Nachtarbeit. In Betrieben, in denen gefährliche Arbeiten ausgeführt werden, muß außerdem das Personal in Erster Hilfe unterrichtet werden.

Der Gesetzgeber hat nichts dem Zufall überlassen: Er hat sogar die Anzahl und Oberfläche der Räume des werksärztlichen Dienstes bestimmt.

Für eine Belegschaft bis 500 Personen 2 Räume von je 16 m^2, von 500—1000 3 Räume von je 16 m^2, und schließlich von über 1000 3 Räume von 16 m^2, und zwar ein Wartezimmer, ein Ordinationszimmer, ein Verbandszimmer; außerdem 3 einzelne Auskleidekabinen und 1 Ruhezimmer. Es handelt sich hier natürlich um Minimalforderungen. Die Räume müssen gut beleuchtet und geheizt sein, fließendes Wasser haben und schalldicht sein.

Das Diplom für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene wird nach 1jährigem Studium und darauffolgender Prüfung erworben. Als Anwärter werden approbierte Ärzte sowie Medizinpraktikanten, die das letzte Examen hinter sich haben, zugelassen. Der Unterricht wird an sämtlichen medizinischen Fakultäten erteilt, hauptsächlich im Rahmen der Gerichtlichen und Sozialen Medizin. Einen besonderen Lehrstuhl für Arbeitsmedizin gibt es in Paris, Lyon und Lille. Der Unterricht besteht aus Vorlesungen und praktischen Arbeiten. Das Lehrprogramm ist ziemlich vielseitig.

Es umfaßt:

1. Allgemeine Arbeitsfragen:
   a) Geschichte und Entwicklung der Arbeiterbewegung.
   b) Sozial-Gesetzgebung in Frankreich und im Ausland.
   c) Arbeitsmarkt — Arbeitsplanung.
   d) Der moderne Betrieb und seine Aufgaben.
   e) Die Bedeutung der Industrie in der modernen Gesellschaft.
   f) Industrie-Karte Frankreichs.
2. Ärztliche Probleme der Arbeit:
   a) Physiologie der Arbeit.
   b) Allgemeine und spezielle Pathologie der Arbeit.
   c) Berufskrankheiten.
   d) Hygiene der Arbeit.
   e) Gewerbetoxikologie.
   f) Berufsleben des Arbeitsarztes.
3. Grenzgebiete der Arbeitsmedizin:
   a) Berufsberatung und Selektion.
   b) Psychotechnik.
   c) Wiedererziehung und Neuanpassung Unfalls- und Krankheitsversehrter.
4. Praktischer Unterricht:
   a) Vorführungen über Untersuchungsmethoden bei Anwerbung, Berufsberatung, Serien-Röntgenuntersuchung.
   b) Poliklinik für Berufskrankheiten.
   c) Besuch von Fabriken und werksmedizinischen Einrichtungen.
   d) Chemie- und Biologie-Praktikum.
   e) Assistenz bei einem qualifizierten Betriebsarzt.

Das sind also, in großen Zügen gezeichnet, die Hauptmerkmale der im Rahmen der französischen Sozial-Gesetzgebung festgesetzten Bestimmungen über die Arbeitsmedizin. Sie können ohne Zweifel als gelungen und musterhaft angesehen werden. Ihre Anwendung hat sich bis jetzt trotz anfänglicher Schwierigkeiten gut bewährt. Sie ermöglichen in der Tat den vollen Arbeits- und Gesundheitsschutz des werktätigen Menschen.

Prof. Dr. M. Marchand, Lille, 76 rue Jean Bart, und Dr. J. L. Fried, Valenciennes (Nord), 1 rue Fleurie, Frankreich.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 616—618 (1955).

From the Institute of Industrial Health (Director: Dr. O. T. Mallery, jr.)
and the School of Public Health (Dean: Dr. H. F. Vaughan)
University of Michigan, Ann Arbor.

Protection of Workers against Dermatitis on Exposure to Hydrazine Hydrobromide Soldering Flux*.

By
Warren A. Cook, Ann Arbor.

(Eingegangen am 10. Februar 1955.)

Soldering flux has long been a cause of dermatitis where this material has spattered on the skin as the hot iron or torch is applied to the fluxed metal. The principal fluxes causing such dermatitis have been hydrochloric acid and stannic chloride, the action being that of a primary irritant.

Both of these substances tend to corrode the metal parts on which they are used and research has been undertaken to find a flux which would act on the metal surface in such a manner as to permit the solder to adher but which would avoid the undesired corrosive action. Hydrazine hydrobromide and also the hydrochloride possess these attributes and already, according to Troyan, they are being used for this purpose on a wide scale. Brass and copper are the metals with which this flux is chiefly used, but flux compositions are also being developed for use with aluminum.

The hydrazine monohydrobromide does not dissociate in water (Audrieth and Ogg) and accordingly can be used in aqueous solution, 2% being a usual concentration. The method of application varies widely with the materials being soldered, the extent of mass production of them and the ingenuity of the individual plant production engineer. In some plants the solution is applied automatically by means of a rotary brush; in others the solution is sprayed on the parts as they pass through an enclosure on a conveyor; in still others, the simple procedure of applying the flux solution by means of a hand brush is used. In the two former methods, exclosures are provided with exhaust ventilation as it was learned early in the introduction of this material that dermatitis occurred whenever the solution spattered on the skin of workers in the vicinity of the operation.

After the hydrazine hydrobromide has been applied to the metal parts, soldering is done usually with torch or hot iron using soft solder in the form of wire or rod. Occasionally the parts may be dipped in a bath of molten solder.

* Dedicated to the 80th birthday of Professor Heinrich Zangger.

When the elevated temperature of the soldering operation contacts the hydrazine hydrobromide, pyrolysis occurs causing dissociation of the compound with the production of a white fume. Although we do not have complete analyses of the products of pyrolysis, the substances disseminated on application of heat include some spatter of unchanged hydrazine hydrobromide, possibly some vaporized unchanged salt, nitrogen, ammonia, probably ammonium bromide and hydrogen bromide, and free hydrazine vapor. Air analyses conducted by a colleague, J. H. FANNEY, JR., have shown presence of hydrazine and of bromide ion on pyrolysis of hydrazine hydrobromide from the 2% solution under conditions closely simulating those of soldering.

It has long been known that hydrazine vapor is highly irritating to the nose and throat (CURTIUS). A naval technical committee publication in 1948 is cited by COMSTOCK et al. as observing that exposure to hydrazine vapor produces irritation to the nose and throat, followed by itching, burning and swelling of the eyes. Dermatitis on skin contact has been reported in the manufacturer's literature (CLARK). In one plant where the fume from the flux rose past the faces of the workers conducting the soldering operation, dermatitis of the face occurred. Exhaust ventilation was installed to prevent this contact and the dermatitis ceased.

After the soldering has been completed, the soldered parts and the clamps and frames holding the parts together must be handled. It was found that there was sufficient residue of the flux on the surface of these pieces to cause dermatitis on the hands of all who came in contact with them. Workers who clamped together parts to be soldered developed dermatitis even before any flux was applied to the parts. It was noted that residual flux on the clamps provided the contact. A simple expedient of washing the clamps before reuse was put into practice and cases of dermatitis among these workers no longer occurred.

Protection of workers handling parts with surfaces containing hydrazine hydrobromide consisted largely of strict adherence to wearing of rubber gloves, rubber or plastic aprons and arm coverings. Dermatitis of the hand continued after rubber gloves were being worn. It was noted that contact with hydrazine hydrobromide occured when the second glove was removed. The workers were then required to wash their gloves before removal. If gloves for any reason were to be removed before being washed, the first glove was to be partly stripped from the hand, the second glove removed and then the first glove completely stripped without touching its outside contaminated surface.

One organization with much opportunity for contact found that vaseline (petroleum jelly) was effective in preventing skin irritation and that lanolin was somewhat less effective.

In four plants concerning which we are specifically informed, dermatitis occurred whenever there was contact with the hydrazine hydrobromide. In fact in our industrial hygiene laboratory, a student working with the problem of hydrazine hydrobromide pyrolytic products developed a mild dermatosis. All of these cases cleared on avoiding contact with the flux.

In concluding this discussion of the production of many cases of dermatitis on use of hydrazine hydrobromide, together with methods observed for protection of workers in prevention of such dermatitis, it should be pointed out that hydrazine, one of the demonstrated products of pyrolysis of this flux, is an exceedingly toxic substance as discussed by KROP in a review of the toxicology of hydrazine. COMSTOCK et al. found that 18 mg. per cubic meter (15 parts per million) produced marked effects in dogs and eventually some deaths. A third of this concentration was found to produce very little pathology in dogs over six months of exposure and it is suggested by these investigators that the maximum acceptable concentration (MAC) is below 6 mg. per cubic meter (5 ppm). No reports of systemic effects resulting from use of hydrazine hydrobromide or the hydrochloride as a flux have come to our attention. Operations which we have observed have not appeared to involve sufficient exposure to cause such effect.

However, where there may be some confinement of the fume from this flux or where the nature of the work may cause the fume to pass the breathing zone of the worker, it would be wise to be on the alert for anorexia and weight loss which COMSTOCK et al. suggest may be the earliest symptoms and may constitute a warning sign of impending health hazard. Certainly if there is any question of excessive exposure, air analyses should be made and the results correlated with presence or absence of symptoms in man. In event of symptomatology referable to hydrazine, the exposure of the entire group of workers should be reduced appreciably below that of the affected worker in addition to providing treatment for him as suggested by KROP.

Literature.

AUDRIETH, L. F., and B. A. OGG: Chemistry of hydrazine. New York: John Wiley & Sons 1951. — CLARK, C. C.: Hydrazine. Baltimore: Mathieson Chemical Company 1953. — COMSTOCK et al.: Inhalation toxicity of hydrazine vapor. A.M.A. Arch. Industr. Hyg. a .Occup. Med. **10**, 476 (1954). — CURTIUS, T.: Über Diamid (Hydrazin). Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1633 (1887). — KROP, S.: Toxicology of hydrazine — a review. A.M.A. Arch. Industr. Hyg. a. Occup. Med. **9**, 199 (1954). — TROYAN, J. E.: Properties, production, and uses of hydrazine. Ind. Engng. Chem. **45**, 2608 (1953).

Prof. WARREN A. COOK, School of Public Health,
109 So. Observatory St., Ann Arbor, Michigan, U.S.A.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 619—623 (1955).

Aus der gewerbehygienischen Abteilung des Staatlichen Institutes für Volksgesundheit, Tomteboda, Schweden (damaliger Leiter: Prof. Sven Forssman).

Umsatz von Trichloräthylen im Organismus*.

Eine tierexperimentelle Untersuchung.

Von

Sven Forssman, Alf Owe-Larsson und Erik Skog, Stockholm.

(Eingegangen am 21. Februar 1955.)

Trichloräthylen eingeatmet oder parenteral zugeführt wird im Organismus bei Menschen und bei Versuchstieren (Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte) wahrscheinlich durch Oxydation via Trichloräthylalkohol, Chloral in Trichloressigsäure umgesetzt (Ahlmark und Forssman, Forssman und Holmquist, dabei auch Literaturhinweis). Es könnte Trichloräthylalkohol durch Dismutation von Chloral gebildet werden, wobei Trichloräthylalkohol und Trichloressigsäure entstehen würden. Einige dieser Umsatzprodukte des Trichloräthylens werden im Urin ausgeschieden, Trichloräthylalkohol an Glykuronsäure gebunden als Urochloralsäure und Trichloressigsäure (Butler, dabei auch Literaturhinweis). Ein Teil der im Organismus gebildeten Trichloressigsäure dürfte weiter oxydiert werden, wahrscheinlich zu Kohlensäure, Wasser und Chloriden (Ahlmark und Forssman, Forssman und Holmquist).

Mit der vorliegenden Untersuchung ist beabsichtigt, den Oxydationsverlauf des Trichloräthylens im Organismus unter anderen bei gleichzeitiger Einwirkung von Disulfiram weiter zu erläutern. Tetraäthylthiuramdisulfid (Disulfiram) hemmt die Umsetzung im Organismus von Äthylalkohol bei der Acetaldehydoxydation, jedoch ist diese Hemmung nicht spezifisch für Acetaldehyd, sondern die Oxydation von auch anderen Aldehyden sowohl in vitro als auch in vivo wird beeinflußt (Kjeldgaard, dabei auch Literaturhinweis). Dieser Hemmeffekt kann unter anderem dadurch gezeigt werden, daß Disulfiram die Toxicität für gewisse Aldehyde vermehrt (Owe-Larsson und Skog).

Methodik. Es wurden Versuche mit Hunden, Kaninchen und Ratten durchgeführt. Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol, Chloralhydrat und Trichloressigsäure in Form von Natriumsalz wurden subcutan injiziert. Einige Gruppen erhielten zweimal, 17 und 4 Stunden, vor dem Versuch per os 25 mg Disulfiram in Olivenöl mit Magensonde. Die totale Urinmenge wurde jede 24. Std gesammelt bis die Trichloressigsäureausscheidung beendigt war, und auf Vorkommen von Trichloressigsäure analysiert.

---

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

Die Resultate gehen aus Tabelle 1 und 2 hervor. Vom zugeführten Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol und Chloral werden normalerweise von Ratten nur wenige Prozent als Trichloressigsäure ausgeschieden. Bei der Zufuhr von Trichloressigsäure werden $^1/_3$—$^1/_2$ der zugeführten Menge im Urin als Trichloressigsäure ausgeschieden. Entsprechende Resultate wurden bei Versuchen mit Hunden, Kaninchen und Ratten erhalten. Diese Resultate stimmen im großen und ganzen mit früheren Untersuchungen von Trichloräthyleninhalation überein.

Tabelle 1. *Trichloressigsäureausscheidung im Harn bei Hunden nach subcutaner Injektion von Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol, Chloralhydrat und Trichloressigsäure als neutrales Natriumsalz.*

Substanz	Dosierung mg/kg	Injizierte Menge mg	Dauer der Ausscheidung Tage	Totalmenge ausgeschiedene Trichloressigsäure mg	Ausgeschiedene Menge Trichloressigsäure umgerechnet als % der injizierten Substanz
Trichloräthylen:					
Hund I	50,4	1533	11	61,1	3,2
Hund II	68,1	1533	12	147,7	7,7
Trichloräthylalkohol:					
Hund I	16,4	500	5	9,7	1,8
Hund II	22,2	500	3	6,0	1,1
Chloralhydrat:					
Hund I	16,4	500	5	9,0	1,8
Hund II	16,4	500	9	17,5	3,5
Trichloressigsäure:					
Hund I	16,4	500	17	135,9[1]	27,2
Hund II	22,2	500	10	281,3	56,3

[1] Die Harnprobe des 7. Tages war verlorengegangen.

Bei gleichzeitiger Zufuhr von Disulfiram bei Ratten wird die Trichloressigsäureausscheidung erheblich bei den Tieren vermindert, welchen Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol und Chloral (in equimolekularen Dosen) zugeführt worden war. Die Herabsetzung der Trichloressigsäureausscheidung ist am meisten bei den Tieren ausgesprochen, welche Trichloräthylen und Trichloräthylalkohol erhalten hatten, während sie etwas weniger, doch ausreichend deutlich bei den Tieren hervortritt, welchen Chloral zugeführt worden war. Die Ausscheidung von Trichloressigsäure nach subcutaner Injektion von Natriumtrichloracetat wird nicht von Disulfiram beeinflußt.

Entsprechende Resultate wurden bei Kaninchen erhalten, denen Trichloräthylen und Disulfiram zugeführt worden waren.

Diskussion. Mit Rücksicht auf die Erfahrungen, daß Disulfiram den Umsatz von vielen aliphatischen Aldehyden hemmt, ist es äußerst wahrscheinlich, daß die Einwirkung bei vorliegenden Versuchen auf

Tabelle 2. *Trichloressigsäureausscheidung im Harn bei Ratten nach subcutaner Injektion von Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol, Chloralhydrat und Trichloressigsäure als neutrales Natriumsalz. Die Hälfte der Tiere ist vorher mit Disulfiram behandelt.*

Substanz	Dosierung	Kontrolltiere				Disulfirambehandelte Tiere			
		Injizierte Menge	Dauer der Ausscheidung	Totalmenge ausgeschiedene Trichloressigsäure	Ausgeschiedene Menge Trichloressigsäure umgerechnet als % der injizierten Substanz	Injizierte Menge	Dauer der Ausscheidung	Totalmenge ausgeschiedene Trichloressigsäure	Ausgeschiedene Menge Trichloressigsäure umgerechnet als % der injizierten Substanz
	mg/kg	mg	Tage	mg		mg	Tage	mg	
Trichloräthylen . .	100	17,1	4	1,54	7,2	16,8	[1]	0,03	0,2
	100	18,5	4	1,49	6,5	18,5	0	0,00	0,0
	100	16,5	4	1,54	7,5	17,1	[1]	0,01	0,1
	100	17,7	4	2,38	10,7	17,2	0	0,00	0,0
Trichloräthylen . . .	1460	160,6	4	3,79	1,9	160,6	[1]	0,15	0,1
	1460	160,6	11	7,06	3,5	175,2	[2]	0,55	0,3
	1460	160,6	10	7,19	3,6	160,6	4	1,01	0,5
	1460	175,2	10	5,84	2,7				
Trichloräthylalkohol .	114	16,9	2	0,22	1,2	16,9	0	0,00	0,0
	114	16,9	3	0,24	1,3	17,7	0	0,00	0,0
	114	16,9	4	0,22	1,2	16,9	0	0,00	0,0
	114	16,9	3	0,27	1,4	17,7	0	0,00	0,0
Chloralhydrat	124	18,0	4	0,69	3,9	18,6	2	0,25	1,3
	124	19,2	4	0,50	2,6	18,0	3	0,23	1,3
	124	19,8	4	0,55	2,8	19,8	4	0,27	1,4
	124	18,6	4	0,48	2,6	18,6	1	0,19	1,0
	126	21,5	3	0,56	2,6	22,0	[2]	0,18	0,8
	126	19,5	3	0,51	2,6	22,0	3	0,30	1,4
	126	20,0	3	0,35	1,7	20,5	3	0,23	1,1
	126	21,5	3	0,71	3,3	20,0	[2]	0,14	0,7
Trichloressigsäure . .	200	24,0	11	11,2	46,5	25,0	6	11,7	46,8
	200	24,0	10	12,4	51,8	22,5	11	11,1	49,1
	200	24,5	7	8,0	32,8	22,5	8	13,3	59,1
	200	21,0	11	11,0	52,5	24.0	8	6,7	27,9

[1] Nur während des 2. Tages.
[2] Nur während der 2. und 3. Tage.

einer Hemmung der Oxydation des Chlorals (Trichloräthylaldehyd) beruht. Durch die Tatsache, daß die Trichloressigsäureausscheidung nur bei Zufuhr von Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol und Chloral von Disulfiram herabgesetzt wird, welche die Komponenten in der vermuteten Reaktionskette vor der Aldehydoxydation ausmachen, wird hierdurch die Wahrscheinlichkeit noch weiter gestärkt, daß der Umsatz von Trichloräthylen im Organismus via Trichloräthylalkohol und Trichloräthylaldehyd (Chloral) zu Trichloressigsäure vor sich geht.

$$\underset{\text{Trichloräthylen}}{CCl_2 = CHCl} \rightarrow \underset{\text{Trichloräthylalkohol}}{CCl_3 \cdot CH_2 \cdot OH} \rightarrow$$

Disulfiram-Hemmung

$$\underset{\text{Trichloräthylaldehyd (Chloral)}}{CCl_3 \cdot CHO} \rightarrow \underset{\text{Trichloressigsäure}}{CCl_3 \cdot COOH}$$

Daß die Herabsetzung der Trichloressigsäureausscheidung durch Disulfiram nicht so ausgesprochen ist bei Zufuhr von Chloral als bei Zufuhr von Trichloräthylen und Trichloräthylalkohol, stimmt auch gut mit dem angenommenen Oxydationsverlauf überein. Der Mechanismus für die Hemmung durch Disulfiram dürfte wahrscheinlich als eine Verdrängung von Aldehyden bei der prostetischen Gruppe des Enzyms angesehen werden und der Hemmungsgrad ist von der Konzentration des Aldehyds und des Disulfirams abhängig. Bei der Zufuhr von Trichloräthylen und Trichloräthylalkohol wird Trichloräthylaldehyd erst so allmählich im Organismus gebildet und höhere Konzentrationen in Blut und Organen dürften daher kaum entstehen. Bei Direktzufuhr von Trichloräthylaldehyd (Chloral) wird jedoch anfangs eine höhere Konzentration erhalten und es ist daher zu erwarten, daß unter solchen Verhältnissen eine Hemmung der Oxydation weniger ausgesprochen sein wird.

Die von Disulfiram unbeeinflußte Trichloressigsäureausscheidung nach Zufuhr von Natriumtrichloracetat zeigt, daß die Wirkung von Disulfiram auf die Trichloressigsäureausscheidung nach Zufuhr der anderen Stoffe nicht auf einer unspezifischen Nierenschädigung beruht oder als eine unspezifische Hemmung der Trichloressigsäureausscheidung aufzufassen ist.

Zusammenfassung.

Bei Versuchen mit Hunden und Ratten sind Trichloräthylen, Trichloräthylalkohol, Trichloräthylaldehyd (Chloral) und Trichloressigsäure durch subcutane Injektion zugeführt und die ausgeschiedene Menge von Trichloressigsäure im Urin untersucht worden. Von den 3 zuerst genannten Stoffen werden nur wenige Prozent mit dem Urin in Form von Trichloressigsäure ausgeschieden. Nach Zufuhr von Natriumtrichloracetat werden $^1/_3$—$^1/_2$ als Trichloressigsäure ausgeschieden. Zufuhr

von Disulfiram per os bei Ratten hemmt die Trichloressigsäureausscheidung im Urin sehr stark nach Zufuhr von Trichloräthylen und Trichloräthylalkohol. Eine deutliche, aber nicht ganz so ausgesprochene Herabsetzung wird nach der Zufuhr von Trichloräthylaldehyd (Chloral) festgestellt. Die Ausscheidung nach Zufuhr von Natriumtrichloracetat wird nicht durch Disulfiram beeinflußt. Die erhaltenen Resultate sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Disulfiram die Oxydation des Trichloräthylaldehyds hemmt. Der Reaktionsverlauf für den Umsatz von Trichloräthylen im Organismus dürfte daher wahrscheinlich als eine Oxydation via Trichloräthylalkohol und Trichloräthylaldehyd zu Trichloressigsäure anzusehen sein.

Literatur.

Ahlmark, A., u. S. Forssman: The effect of trichlorethylene on the organism. Acta physiol. scand. (Stockh.) **22**, 326—339 (1951). — Butler, T. C.: Metabolic transformations of trichlorethylene. J. of Pharmacol. **97**, 84—92 (1949). — Forssman, S., u. C.-E. Holmquist: The relation between inhaled and exhaled trichlorethylene and trichloracetic acid excreted in the urine of rats exposed to trichlorethylene. Acta pharmacol. (København.) **9**, 235—244 (1954). — Kjeldgaard, N. O.: Inhibition of aldehyde oxidase from Liver by tetraethylthiuramdisulphide (Antabuse). Acta pharmacol. (København.) **4**, 397—403 (1949). — Owe-Larsson, A., u. E. Skog: The effect of tetraethylthiuramdisulphide (Disulfiram) upon the toxicity of lower aliphatic aldehydes. (Formaldehyde, Acetaldehyde, Propionaldehyde, Butyraldehyde, Acrolein and Crotonaldehyde.) Acta pharmacol. (København.) **7**, 220—226 (1951).

Prof. Dr. S. Forssman, Medicinsk Sakkunnig, Svenska Arbetsgivareföreningen. Postbox 16120, Stockholm 16 (Schweden).

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 624—636 (1955).

Aus dem Gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Bern
(Direktor: Prof. J. Dettling).

Zur hygienisch-toxikologischen Bedeutung von Bleistaub aus dem Auspuff von mit bleitetraäthylhaltigem Benzin betriebenen Motoren*.

Von
J. Dettling, Bern.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 3. März 1955).

I.

In Amerika wurde äthylisiertes Autobenzin zuerst im Jahre 1923 im Staate Ohio eingeführt und erst im Jahre 1928 in New York, als wiederholte gesundheitliche Untersuchungen und Kontrollen durch das amerikanische Gesundheitsamt die praktische Ungefährlichkeit dieses Gemisches im Betrieb bewiesen hätten.

Die amerikanischen Erfahrungen sind zusammengefaßt in den zahlreichen Publikationen des Kettering-Laboratoriums, Laboratorium für angewandte Physiologie, Medizinische Fakultät der Universität Cincinnati (Ohio), herausgegeben 1939. Es handelt sich hier um fortgesetzte Experimente und Untersuchungen chemischer und medizinischer Art über 8 Jahre, durch die Bleispezialisten Dr. med. A. Kehoe und Dr. med. W. F. Machle. Einerseits wurden von diesen Laboratorien die Vorschriften für die Fabrikation und Mischung aufgestellt, anderseits wurden aber in einer gewaltigen Versuchsanordnung die praktischen Auswirkungen auf die Benützer studiert und publiziert. Wenn wir diese große, grundlegende Literatur zusammenfassen, können wir folgendes sagen:

1. Dr. Machle berichtet, daß die zugelassene Zumischung von Bleitetraäthyl zum Benzin im Verhältnis von höchstens 1:1260 sich in bezug auf die Möglichkeit einer gesundheitlichen Schädigung durch Blei als harmlos erwiesen habe, so daß man sich hygienisch-medizinisch nur mehr mit den Mischern zu beschäftigen habe und den Arbeitern, die mit eventuellen Zersetzungsprodukten zu arbeiten haben.

2. Unter einer Schar von 1700 Leuten, welche in verschiedenen Raffinerien der Vereinigten Staaten von Amerika mit dem Mischen des bleitetraäthylhaltigen Fluids mit Benzin beschäftigt sind, wurde durch die medizinische Abteilung der Ethŷl Gasoline Corporation kein Fall von Vergiftung festgestellt. Der amerikanische Bleispezialist Dr. med. Robert A. Kehoe hat zusammenfassend zuhanden des amerikanischen Gesundheitsamtes folgende Feststellungen gemacht:

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

a) Gegenwärtig sei kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß das Bleibenzin eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit mit sich bringe.

b) Durch 10 Jahre lange Erfahrung und kritische Untersuchung sei das Vorhandensein einer Gefahr, die sich für gewerbliche Tätigkeit oder für das Publikum allgemein aus der Gegenwart von kleinen Mengen Äthylbenzin in Autotreibstoffen ergeben könnte, nicht festgestellt worden.

Nach den Richtlinien der Medizinischen Abteilung der Ethyl Gasoline Corporation New York [enthalten in den Veröffentlichungen des Kettering-Laboratoriums für angewandte Physiologie, Med. Fakultät der Universität Cincinnati (Ohio)] sind spezielle Vorschriften verfaßt für den Umgang mit Ethylfluid und das Mischen aus Ethylfluidfässern, sowie damit verknüpften Arbeiten; ferner Sonderbestimmungen für den Transport von Ethylfluid, das Vorgehen bei Tankreinigungen sowie Vorschriften für den Umgang mit Ethylfluid in Laboratorien; Maßnahmen zur Verhütung eines falschen Gebrauches von Bleibenzin z. B. zu Reinigungszwecken.

Von Anfang an wurde eine Anweisung für eine bestimmte *Färbung* der Bleibenzinarten und Konzentrationen von der Ethylgasoline Corporation herausgegeben, welche Vorschriften in einzelnen Ländern, so z. B. in der Schweiz[1], weitera usgebaut wurden.

Bei der Aufnahme der Fabrikation wurden bereits 1924 schwere Vergiftungsfälle bekannt, worauf einzelne europäische Staaten wie z. B. auch die Schweiz Zusätze von Bleitetraäthyl verboten; in den USA.

[1] Entsprechende Vorschriften stehen in der Schweiz in der „Verordnung über den Verkehr mit Lebensmitteln und Gebrauchsgegenständen", mit der Ermächtigung des Eidg. Departements des Innern zum Erlaß der Vorschriften zum Schutz der Gesundheit bei der Herstellung, dem Vertrieb und der Verwendung bleihaltigen Benzins; soeben wird von der Eidg. Bleibenzinkommission folgende Präzisierung vorgeschlagen: „Um eine Verwechslung bleihaltigen Benzins mit bleifreiem zu verhindern, müssen die aufgeführten bleihaltigen Benzinarten stets deutlich gefärbt sein und zwar:

Benzine, die bis zu 0,6 cm³ Bleitetraäthyl je Liter enthalten:
deutlich gelb (min. 1½ NPA-ASTM Methode D 155), oder dann deutlich rötlich oder blau.
Benzine, die mehr als 0,6 bis zu 1,5 cm³ Bleitetraäthyl je Liter enthalten:
grün, purpur oder braun.

Medizinal- oder Reinstbenzin, sowie technisches Reinbenzin müssen wasserhell oder farblos sein. Eine allenfalls eben bemerkbare gelbliche Färbung darf folgende Tönung nicht überschreiten:

	Farbe Lovobond (JP Methode 17)	oder	ausgedrückt als mg $K_2Cr_2O_7$/Liter Wasser
Beim Import	max. 1		max. 4
im Zeitpunkt der Verwendung	max. 2		max. 10

wurden ausgedehnte Untersuchungen, wie oben angegeben, durchgeführt, die Erzeugerfirma sorgte für Schutz ihrer Arbeiter bis zur Abgabe des gemischten Benzins für den Motorenbetrieb durch Vorschriften und ständige Überwachung durch eine zentrale ärztliche Stelle. Seither ist verbleites Benzin in den Vereinigten Staaten ununterbrochen in Betrieb, ohne daß uns eine größere bezw. beunruhigende Zahl von toxischen Schädigungen aus der Bevölkerung oder Arbeiterschaft, welche mit dem *Gemisch* in Berührung kommen, aus der Literatur bekannt wurden.

Hier wird aber nicht berichtet über toxikologische Beobachtungen bei der Erzeugung, der Mischung oder auf dem Transport oder auf Prüfstationen oder Tanks, sondern nur über die *Bleistaubfrage* aus dem Auspuff von mit bleitetraäthylhaltigem Benzin betriebenen Motoren.

In *England* wurde vor der erfolgten Einführung des äthylisierten Benzins eine großangelegte Kommission mit der Begutachtung betraut, worüber ein Finalrapport des britischen Gesundheitsministeriums von 1930 vorliegt (Ministry of Health of Great Britain, Final Report of the Departemental Committee on Ethyl Petrol).

Die Associated Ethyl Comp. Ltd. stellte bestimmte Vorsichtsmaßnahmen auf als Vorbedingung von Bleitetraäthyl und das Ministerium for Fuel and Power wollte durch Lizensierung den Gebrauch zu allgemeinen gewerblichen Zwecken verhindern.

Wegen der *Frage der Einatmung von Staub* in Reparaturwerkstätten bzw. bei der Reinigung von Motoren usw. wurden 1929/30 in USA ausgedehnte experimentelle Untersuchungen von 307 Versuchspersonen, darunter auch Autoschlossern, einer ärztlichen Beobachtung unterworfen mit chemischer Kontrolle des Bleigehaltes im Urin (im Vergleich mit Arbeitern, die nicht mit äthylisiertem Benzin in Berührung kamen); es ließen sich klinisch keine Anzeichen von Bleiaufnahme oder Bleivergiftung feststellen, auch nicht bei einer Gruppe von 50 Versuchspersonen aus dem Jahre 1927. Solche Untersuchungen wurden in verschiedenen Ländern durchgeführt und so bestätigt z. B. Lind (Kopenhagen) diese Untersuchungsergebnisse nach Untersuchung von 215 Tankwarten, Schlossern und Kraftwagenführern.

Humperdinck, früher Württembergisches Arbeitsmedizinisches Institut in Stuttgart, überwachte seit 1939 selbst 120 Monteure an Großmotoren. Eine Bleitetraäthylvergiftung oder eine Bleivergiftung hatte er jedoch noch nicht festgestellt. Geringe Zeichen eines Bleiträgertums konnte er nur bei solchen Schlossern und Monteuren feststellen, die Motoren auseinanderzunehmen und die sich ablagernde Bleirückstände zu entfernen hatten.

Es blieb und bleibt aber die Frage zu beurteilen, ob aus dem *Auspuff von mit Bleibenzin betriebenen Motoren* Bleipartikelchen zerstreut werden,

ob es zu einer hygienisch untolerierbaren Vermehrung von Blei an bestimmten Zonen kommt, so daß wir uns in der Schweiz auch die Frage vorlegten, wie weit sich durch Auspuff eine Gefährdung in mehr oder weniger geschlossenen Räumen (z. B. Souterrainräumen, Höfen, Tunnels usw.), engen Straßen und auf dem Kulturland bilden könnte.

Über Staubuntersuchungen in USA wird vom Kettering-Laboratorium (bis 1939) mitgeteilt, daß man keine positiven Befunde hatte; es ist aus der zur Verfügung stehenden Literatur nicht ersichtlich, wie weit dieses Problem verfolgt werden konnte; eine bemerkenswerte Vermehrung von Blei im Organismus von exponierten Versuchspersonen sei nicht festgestellt worden, was darauf zurückgeführt wurde, daß in der Luft nur ein geringer Bleigehalt entstehe, daß das Blei nicht resorbiert werde und daß nur ein kleiner Teil von Staub in die Lungen gelange.

II.

Als sich international ein geringer Zusatz von Bleitetraäthyl (in der Regel um etwa $^1/_2\,^0/_{00}$) als technisch zur Zeit wirksames und bevorzugtes Antiklopfmittel durchgesetzt hatte, wurde im Jahre 1947 auch die Schweiz (als letztes Land mit größerem Benzinverbrauch) vor die Einführung dieses Treibstoffes für den öffentlichen Motorfahrzeugverkehr gestellt. Durch die vorausschauende Initiative von Prof. Zangger und die Vorsorge der Eidg. Gesundheitsbehörde waren aber rechtzeitig Grundlagen geschaffen für eine weitgehende eigene Überprüfung der Verhältnisse und für die Prüfung (und Einführung) ausgedehnter Sicherheitsmaßnahmen, speziell in Garagen und Werkstätten. Durch die zuständige Behörde wurde vorerst eine Expertise verlangt durch Prof. Schläpfer, Direktor der Eidg. Materialprüfungsanstalt, als technischem und dem Verfasser dieses Referates als medizinisch-toxikologischem Experten in Verbindung mit anderen Instanzen. Durch Verordnungen und Richtlinien wurde das Menschenmögliche versucht, um etwa auftretenden Gefahren, die durch Unachtsamkeit oder Unkenntnis insbesondere bei den stärker exponierten Spezialarbeitern auftreten können, zu begegnen. Die Schweiz ist damit ein Land, in welchem weitestgehende Sicherungsmaßnahmen gesetzlich eingeführt wurden. Als die Schweiz „last but not least" die Verwendung von Bleibenzin auch für die zivilen Motorfahrzeuge frei gab, setzte sie eine „Eidg. Bleibenzin-Kommission" ein aus Ärzten, Chemikern, aus Kreisen der Armee und des Straßenverkehrswesens, einerseits für Vorsichtsmaßnahmen, anderseits für ein weiteres Studium offen gebliebener Fragen in diesem toxikologisch-hygienischen Komplex. Wir mußten uns der Stellungnahme von Flury und Zernik anschließen, wie sie in deren Lehrbuch „Schädliche Gase" (1931) festgehalten ist: „Die Frage der Schädlichkeit der Verwendung von bleihaltigem Benzin bzw. der Giftigkeit der Auspuffgase eines

solchen Benzins ist jedenfalls noch nicht geklärt", nicht zuletzt auch gestützt auf die Warnung von Heinrich Zangger[1].

Die medizinische Sektion ging seither jeder (auch privaten) Meldung nach, verlangte, wenn nötig, eigene ärztliche Untersuchungen, Bestimmung des Blutbildes, chemische Untersuchungen des Urins usw. Im Zusammenhang mit der Schweiz. Unfallversicherungsanstalt wurden die Schadenanzeigen gesammelt.

Die mehr chemisch ausgerichteten Untersuchungen, hauptsächlichst vorgenommen an der EMPA (Eidg. Materialprüfungsanstalt) bezweckten abzuklären, in welchem Ausmaß der Umgang mit Benzin und sein Verbrauch Verunreinigungen durch Dämpfe des Bleitetraäthyls bzw. durch Produkte seiner Verbrennung an solchen Orten verursachen, wo diese Bleiverbindungen auf den menschlichen Organismus zur Einwirkung gelangen können. Sie hatte sich ferner mit der Frage zu befassen, in welcher relativen Menge, Zusammensetzung und Form die Bleiverbindungen beim Motorbetrieb mit den Verbrennungsgasen ausgestoßen werden.

Entsprechend dem Zweck der Untersuchung hatte sich letztere hauptsächlich auf die Orte des öffentlichen Motorfahrzeugverkehrs zu erstrecken, wo ein breiteres Publikum der Einwirkung von Motorabgasen ausgesetzt ist. Ferner waren Versuche durchzuführen an Orten, wo einzelne Berufsgruppen in besonders engen Kontakt mit Benzindämpfen und den Verbrennungsprodukten des Benzins kommen, wie dies insbesondere im Automobilgewerbe und im Benzinhandel der Fall ist. Es war festzustellen, welche Konzentration an Bleiverbindungen sich in der Atemluft dieser Orte befand.

Ferner waren daselbst sedimentierte Stäube auf ihre Bleigehalte zu untersuchen. Vergleichsweise waren analoge Bestimmungen in gewerblichen Betrieben durchzuführen, die normalerweise seit langem mit Blei und seinen Verbindungen arbeiten, um aus den dabei erhaltenen Zahlen eine relative Wertung der aus dem Bleibenzin stammenden Verunreinigungsgrade hinsichtlich ihrer Gefährlichkeit herleiten zu können. Schließlich war dieses Bild noch zu ergänzen durch die Feststellung der Bleigehalte an „bleifreien Orten", d.h. an Orten, welche nicht durch technische Verwendung von Blei oder Bleiverbindungen verunreinigt sind.

Toxikologisch war zu unterscheiden zwischen der Schädigung durch die Reinsubstanz beim Aufmischen von Treibstoffen und der Zumischung zu Benzin (Herstellung von „Äthylfluid"), denn für den Automobilbetrieb kommt z. Zeit nur eine Konzentration von etwa $^1/_2$ cm³ je Liter Benzin bzw. eine Konzentration unter 0,6‰ Bleitetraäthyl in Frage. Über die eigenen Erfahrungen orientierte diese Kommission bis heute periodisch

[1] Zangger, Heinrich: Schweiz. med. Wschr. **1925**.

den Bundesrat der Eidgenossenschaft und sie steht jetzt nach 8jähriger Erfahrung vor einem Schlußbericht mit neuer Antragstellung; dann wird es auch Gelegenheit geben, in der Fachpresse über diese Erfahrung weiterhin zu publizieren. Die vorliegende Mitteilung betrifft also nur einen kleinen, aber unter Umständen sehr bedeutsamen Ausschnitt, indem es sich darum handelte, möglichst eindeutig naturwissenschaftlich darzustellen, wieweit feste Bleipartikelchen aus solchen Motoren verpufft werden, ausgehend von dem medizinischen Prinzip, den Kontakt der Menschen mit Blei möglichst weitgehend zu verhindern; es stellte sich also die Frage, ob sich eine bedrohliche Zunahme von Bleiverbindungen auf der Oberfläche von Straßen, des umgebenden Geländes, in bestimmten Räumen wie Tunnels, Höfen usw. ergebe.

Über die *chemische Zusammensetzung von Bleitetraäthyl als Reinsubstanz und des sog. Äthylfluids* (das „Ethylfluid" des Handels) sei hier zum besseren Verständnis der experimentellen Untersuchung folgendes zusammengefaßt:

1. Dem Auto- und Flugbenzin wird nie reines Bleitetraäthyl BTÄ, sondern sog. Äthylfluid („Ethylfluid") beigemischt, eine Mischung von BTÄ mit Äthylenhalogeniden. Zweck dieser Maßnahme ist, das bei der Verbrennung des BTÄ gebildete PbO von geringem Dampfdruck in das leichter flüchtige $PbBr_2$ und $PbCl_{12}$ überzuführen, damit die Bildung von Belägen im Motor nicht zu groß wird und ein möglichst großer Prozentsatz des Bleis mit dem Auspuff ausgestoßen werde. Der Erfolg dieser Maßnahme ist jedoch (nach eigenen Untersuchungen der EMPA) kein 100%iger, da bestenfalls nur $^1/_{10}$—$^1/_3$ des gesamten mit dem Benzin dem Motor zugeführten Bleis aus dem Auspuff ausgestoßen werden.

2. Die heutige chemische Zusammensetzung der beiden Ethylfluidarten der Praxis für Motoren.

	1-T Aviatonfluid für Flugbenzin	Ethyl (Q) Motorfluid für Autobenzine
Spezifisches Gewicht 20° C. .	1,755	1,65—1,67
Gefrierpunkt ° C.	—10,5	—23
Bleitetraäthyl.....	61,42 Gew.-%	63,30 Gew.-%
Äthylenbromid.....	35,68 Gew.-%	25,75 Gew.-%
Äthylenchlorid.....	0 Gew.-%	8,72 Gew.-%
Farbstoffpetrol.....	2,90 Gew.-%	2,23 Gew.-%
Gehalt an Blei bzw. Gew.-%	39,40 Gew.-%	40,56 Gew.-%
Reines Bleitetraäthyl:.....		
Molekulargewicht	323,4	
Spezifisches Gewicht 20° C..	1,66	
Gefrierpunkt ° C.	—156	
Siedepunkt ° C.....	200	
Gehalt an Blei bzw. Gew.-%	64,07	

Die Angaben über BTÄ-Gehalt von Benzin beziehen sich nicht auf Ethylfluidgehalt, sondern stets auf reines BTÄ.

3. Bleigehalt des Benzins bei verschiedener „Aufbleiung".

BTA-Zusatz, resp. Gehalt in cm³/Liter	Blei, berechnet je 1 Liter des Bleibenzins	Blei, berechnet je 1 Tonne = 1370 Liter Bleibenzin (d = 0,73)
	gr	kg
0,1	0,1062	0,1455

Das Bleitetraäthyl als Reinsubstanz ist eine ölige, farblose, wasserunlösliche (löslich in Alkohol, Aceton, Fetten, Ölen, Lipoiden), relativ schwere Flüssigkeit mit eigenartigem, süßlichem Geruch, nicht unmittelbar ätzend. Bei gewöhnlicher Temperatur besteht ein merklicher Dampfdruck, so daß 1 Liter Luft bei Dampfsättigung 5 mg Blei enthält. In der Luft, besonders unter dem Einfluß von Wärme und Licht, zersetzt es sich allmählich, indem durch Oxydation wasserlösliche Triäthyl-oxy-Blei- bzw. bei Gegenwart von Chlor- bzw. Bromkohlenwasserstoffen Triäthylchlorid- oder -bromid-Bleiverbindungen entstehen. Die Besonderheiten der Giftwirkung des Bleitetraäthyls gegenüber anderen (anorganischen) Bleiverbindungen beruhen auf seiner ausgesprochenen Fett- und Lipoidlöslichkeit. Es kann daher die Haut durchdringen und hat eine besondere Affinität zum Zentralnervensystem. Anderseits wird vermutlich Bleitetraäthyl im Gewebe über die schon erwähnten Äthyl-oxy-Verbindungen bis zu anorganischen Bleiverbindungen abgebaut. Nach Kehoe ist bereits nach 3—14 Tagen die Verteilung des Bleis im Körper so, wie wir dies bei wasserlöslichen Verbindungen gewöhnt sind.

4. Im Motor verbrennen die 4 Äthylgruppen (C^2H^5) des Bleitetraäthyls zu Wasser und Kohlensäure, das Blei zu Bleioxyd. Bleioxyd hat einen Schmelzpunkt von ungefähr 900° C und geht erst bei sehr hohen Temperaturen in Dampf über. Im Bereich der Verbrennungstemperaturen, die der Motor aufweist, könnte es sich daher nicht verflüchtigen, sondern würde sich im Motor ablagern. Deshalb wird Bleitetraäthyl nur in Mischung mit Brom- oder Chlorverbindungen (Äthylenbromid oder Äthylendichlorid) verwendet. Diese besitzen keine klopfhindernde Wirkung, sondern dienen dazu, das Blei als Bleibromid bzw. Bleichlorid zu binden, die bereits bei etwa 800° C verdampfen, so daß sie sich im Zylinder nicht niederschlagen können, sondern zusammen mit den Auspuffgasen den Motor verlassen.

Nach den Erfahrungen scheint nicht ohne weiteres Gefahr zu bestehen, daß etwa im normalen Motorenbetrieb Bleitetraäthyldämpfe verpufft werden, sondern es kommen in erster Linie die Verpuffung von Bleistaub und die bleihaltigen Rückstände in den Motoren in Frage. Das Blei wird selbstverständlich im Motor nicht zerstört, sondern wird entweder niedergeschlagen im Motor- und Auspuffsystem oder erscheint im Auspuff. Wenn der Bleizusatz auch ein noch so geringer ist, so ergeben sich rechnerisch-theoretisch relativ große Mengen von Bleiver-

bindungen, welche mit der Zeit verpufft werden. Es stellte sich deshalb für die Öffentlichkeit die Frage, ob es verantwortet werden darf, eine zusätzliche Vermehrung von Blei auf der Erdoberfläche herbeizuführen, abgesehen von Bleiansammlungen in Räumen (Garagen, Tunnels usw.). Dazu kommt die Möglichkeit von Bleistaubentwicklung bei mechanischen Arbeiten an den Motoren. Ferner die Frage, ob das äthylisierte Benzin eine Gefährdung bedeute für die Arbeiterschaft beim Einatmen von Dämpfen beim Umgang mit äthylisiertem Benzin (Tankarbeiten, Defekte, Revisionen, Reparaturen usw.), bzw. es stellt sich eigentlich die Frage, kann nach der Welterfahrung das äthylisierte Benzin für Motorfahrzeuge gleich behandelt werden wie das gewöhnliche Benzin?

Elektronenmikroskopaufnahmen (EMPA).

Es handelte sich darum, zu untersuchen, in welchem Zustand (Teilchengröße, Form und Zusammensetzung) die beim Betrieb eines Motors mit Bleibenzin auftretenden Bleiverbindungen *im Flugstaub* mit den Auspuffgasen in die Atmosphäre gelangen. An der Eidg. Materialprüfungs- und Versuchsanstalt, Abteilung für Industriestaube und Abgase des Eidg. Polytechnikums (EMPA) wurden im Auftrage der Eidg. Bleibenzinkommission diese Untersuchungen durchgeführt durch Elektronenmikroskopaufnahmen (mit 10000- bis 40000facher Vergrößerung), Elektronenbeugungsdiagrammen (an den Elektronenmikroskoppräparaten), röntgenographischen und chemischen Analysen und Ultramikroskopaufnahmen. Zum Zwecke einer *biologisch-toxikologischen Orientierung über diese Flugstaubfrage* sollen hier die Versuchsergebnisse zusammengestellt werden, da es für die respiratorische Aufnahme von eventuellen „Bleistaubpartikelchen" wichtig ist, ob es tatsächlich gelingt, Blei in Auspuffgasen als festes Partikelchen nachzuweisen (die Frage, ob BTÄ-Dämpfe in die Atmosphäre von Räumen oder Plätzen kommen kann, ist damit nicht betroffen).

Es wurde bei diesen Spezialversuchen der EMPA die Benzinmotorabgase direkt am Auspuff auf einem Elektronenmikroskopobjektträger aufprallen gelassen, um die auf dem Träger haftenden Partikel im Elektronenmikroskop untersuchen zu können (zu diesem Zwecke wurde ein 5—10 mμ dicker Nitrocellulosefilmträger hergestellt. Ein Teil der Präparate wurde der Aufnahme „beschattet" (s. Abb. 1 von Flugstaub eines Opelmotor, Bleibenzin); dies wurde erreicht, indem diese Präparate im Hochvakuum einem von einer punktförmigen Quelle ausgehenden Chromdampf ausgesetzt wurden. Im Negativ der Bilder erscheinen die belagfreien Partien als dunkle Schatten.

Die Versuche wurden durchgeführt:

1. mit einem Opelmotor auf dem Prüfstand der EMPA,
2. mit einem Armee-Jeep auf dem Rollprüfstand einer Garage.

An dieser Stelle soll hauptsächlichst über die Versuchsreihe mit einem Opelmotor für die Festschrift von Herrn Prof. Zangger orientiert werden[1].

Der Opelmotor lief im 3. Gang mit etwa $^1/_4$ Vollgas und 1000 T/min, verbrauchte für 1 kg Benzin 14,2 kg Luft („mager" eingestellt); nach einem Betrieb von etwa $^1/_2$ Std wurde außen an der etwa 4 m langen Auspuffleitung ein vorbereiteter Elektronenmikroskopobjektträger während 1 min in die Schwaden der Auspuffgase hineingehalten. Es wurde mit *Reinbenzin* ein *Kontrollversuch* eingeschaltet.

Ein elektronenmikroskopischer Befund der „EMPA" ist in nebenstehender Fotographie (Abb. 1) festgehalten; es zeigen sich zahlreiche kugelförmige Partikel, seltener Aggregate von Teilchen; vereinzelt größere, weiße Flächen, ohne Schlagschatten.

Beim Blindversuch mit Reinbenzin fehlen die kugeligen Teilchen vollkommen!

Die kugeligen Partikel zeigen häufig Kanten bzw. Ecken; durch die Halbschatten wird visuell der Eindruck der Kugelform erweckt; es handelt sich vielmehr um kleine, polyedrische Teilchen; es zeigen sich die Unschärfen des Randeffektes des Elektronenmikroskops; die Aufnahmen der EMPA ergeben, daß diese Partikel mit Sicherheit als *feste* Teilchen angesprochen werden müssen, bestätigt durch die Elektronenbeugungsaufnahmen. Da diese kugeligen Partikel in den Aufnahmen mit Reinbenzin fehlen, spricht dies für die Annahme, daß es sich um Bleipartikel handeln muß.

Die Teilchengrößen liegen im Bereich zwischen 10 und 100 mμ (die flachen Partikelchen bestehen vermutlich aus Graphitteilchen — Ruß und Öltupfen).

Es wurden aus dem Opelmotor total 1349 Teilchen ausgezählt auf 7 Aufnahmen.

Bei den Versuchen mit einem „Jeep" wurde der Vergaser „sehr fett" eingestellt (0,18 cm^3 BTÄ je Liter Benzin. Auffangträger etwa 30 cm hinter der Auspufföffnung). Die Korngröße war zwischen 25 bis etwa 100 mμ.

Durchschnitt der Teilchen ∅ : Opelmotor 30,6 mμ (Teilchenzahl 1349).
Jeep 35,4 mμ (Teilchenzahl 1041).

Es bestand aber eine sehr große Streuung, was auf die verschiedenen Bedingungen des Niederschlages auf den Träger zurückzuführen ist.

Die Flugstaubproben wurden fernerhin röntgenographisch, durch Elektronenbeugung und mikrochemisch untersucht; die Anwesenheit von $PbSO_4$ (Anglesit, nicht wasserlöslich), ist durch diese Untersuchung

[1] Mit dieser Publikation soll der Berichterstattung der EMPA nicht vorgegriffen werden.

sichergestellt (Befund 23,2% beim „Jeep"); $PbBr^2$ (wasserlöslich) ist wahrscheinlich (etwa 9% chemisch erfaßbar); wahrscheinlich ist aber auch PbO vorhanden.

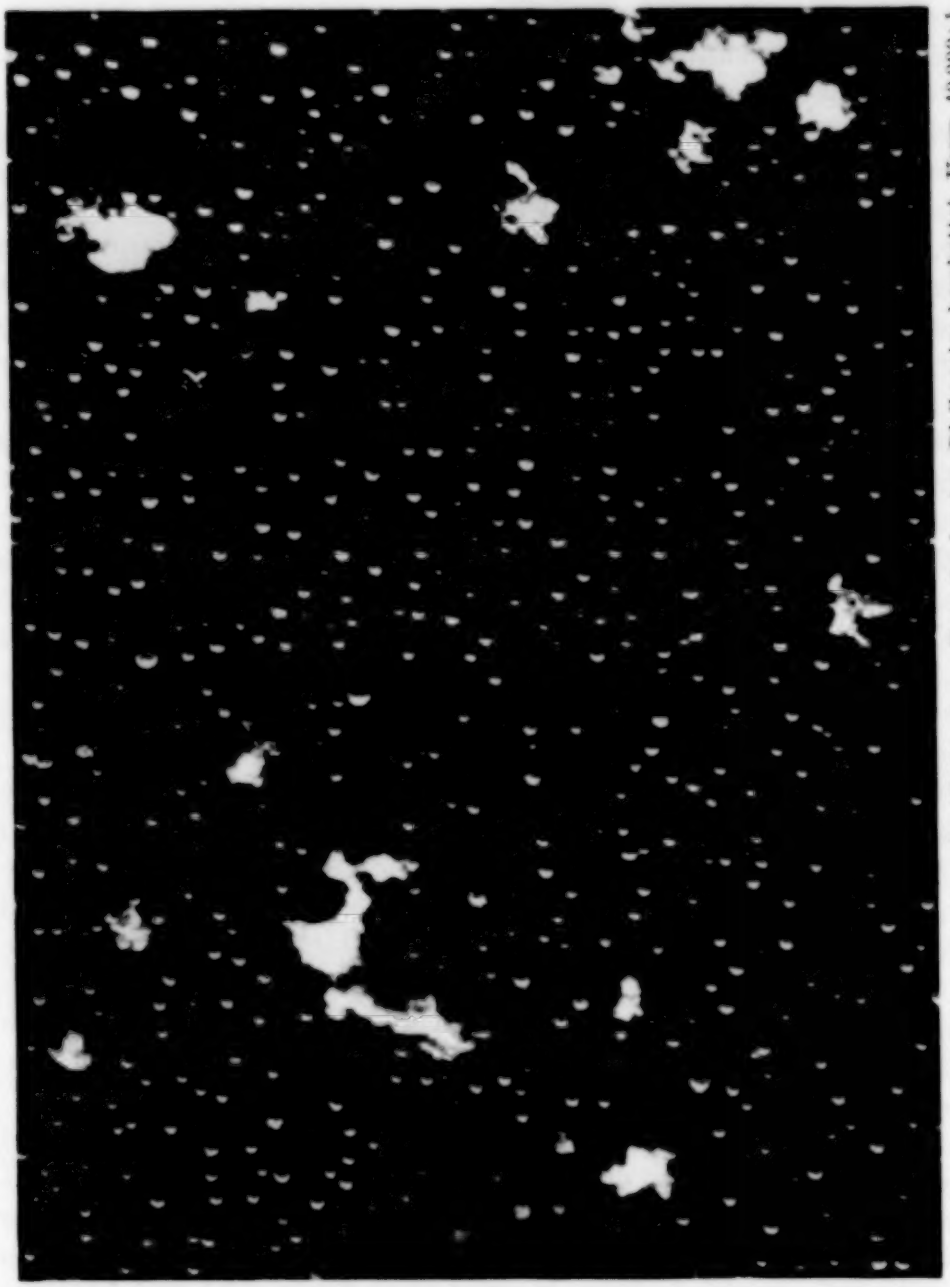

Abb. 1. Elektronenmikroskopaufnahme der EMPA, Auspuff aus Opelmotor, Bleibenzin; beschattet. Vergr. 40 000 : 1.

Es war versucht worden, mit Hilfe von Filtern aus Abgasen (gemessen mit dem Rotameter hinter dem Filter), aufgelöst in Aceton bzw. Benzol, Flugstaub zu fixieren (unter Verwendung von Kunstwachsfiltern oder Filtern aus Nitrosecellulose).

Die Gesamtmenge des auf den verwendeten Filtern (Kunstwachs und Nitrocellulose) erfaßten Flugstaubes lag im Bereich von 1,25—1,5 mg Flugstaub je Kubikmeter.

Bei einem Bleigehalt (Mikroanalyse) von 21—23% ergibt sich eine Bleimenge von 0,3—0,6 mg/m³.

Die gefundenen Bleimengen waren wesentlich geringer als die in den früheren Untersuchungen (EMPA-Bericht Nr. 18886 vom 15. März 1950) chemisch bestimmten Gesamtbleimengen, welche im Bereiche von 3,7 bis 8,3 mg Pb/m³ lagen.

Von der EMPA wird dieser wichtige Unterschied darauf zurückgeführt, daß mit der angewandten Filtermethode *nur* Partikel des Flugstaubes im Bereiche über etwa 5 mμ Durchmesser erfaßt wurden; abwärts muß die Filterleistung stark abgenommen haben. Der aus den Elektronenmikroskopbildern geschätzte Abscheidungsgrad der Filter von etwa 95% bezieht sich auf die in diesen Aufnahmen sichtbaren Teilchen; Auflösungsvermögen des Mikroskops etwa bei 5 mμ; es muß deshalb der logische Schluß gezogen werden, daß der *Hauptanteil* des Flugstaubes noch wesentlich feiner ist als die isolierten Körner im Bereiche von etwa 5—125 mμ (in diesem Bereiche lagen die Korngrößen auf den Elektronenmikroskopobjektträgern).

Die orientierenden chemischen Analysen der EMPA im Auftrage der Eidg. Bleibenzin-Kommission ergaben im abgeschiedenen Flugstaub einen Gehalt von etwa 30% Bleiverbindungen neben Ruß, Öl und anderen Verunreinigungen.

Die festgestellten Partikelgrößen im Bereiche unter 125 mμ Korndurchmesser weisen Sedimentationsgeschwindigkeiten unter $5 \cdot 10^{-4}$ auf. Der Fallweg der größten Partikel (125 mμ ⌀) in absolut ruhiger Luft würde in 1 Std 1,8 cm betragen. Der Bleigehalt von Autobenzinmotorabgasen direkt aus dem Auspuff in ein luftleeres Gefäß, von bestimmtem Inhalt eingesogen, ergab bei den Bestimmungen der EMPA im Durchschnitt 17% des im Benzin zugeführten Bleis; (der von Bau- und Betriebsart abhängige Bleiausstoß wird in der Literatur zwischen 15 und 35% angegeben).

Wie vorsichtig aber solche experimentellen Befunde auszuwerten sind, ergeben die Feststellungen der EMPA über den Bleigehalt in Sedimentstäuben auf motorisierten Straßen im Vergleich zu wenig befahrenen Feldstraßen: Eine Vergleichsbestimmung zeigte, daß die Bleigehalte im Sedimentstaub der Stadtstraße im Mittel rund 100mal höher lagen als an bleifreien Orten (15 Monate nach Zulassung der BTÄ). Weitere Kontrolluntersuchungen wurden durchgeführt auf Gesimsen, in Arbeitsräumen, in Straßenluft, in Straßentunnels usw.

Um unbegründeten Beunruhigungen vorzubeugen, sei hier doch erwähnt, daß sich die Sedimentstäube in den Straßen (immer noch) als

verhältnismäßig bleiarm erwiesen, gemessen an Sedimentstäuben aus metallverarbeitenden, nicht als bleigefährdet angesehenen Werkstätten. Sedimentstäube in effektiv bleigefährdeten Betrieben hatten um rund 2 Zehnerpotenzen, Garagestäube um rund 1 Zehnerpotenz mehr Blei.

Diese Befunde bleiben hygienisch-toxikologisch zu diskutieren wegen der Möglichkeit der respiratorischen Aufnahme solcher feiner bis feinsten (subelektronenmikroskopischen) Stäube, im Zusammenhang mit dem Studium der Anreicherung von Blei durch den motorisierten Straßenverkehr im Milieu der Straße, der Umgebung und der Werkstätten (ein Vergleich mit der Silikose drängt sich auf; in den Broncheolen, wo kein Flimmerepithel vorhanden ist, werden nach der Literatur Staubpartikel von Phagocyten aufgenommen, wenn Größen unter 10 μ vorliegen, am gefährlichsten zwischen 2 und 0,5 μ; bei so feinen Stauben des Motorenauspuffs ist naturgemäß eine relativ hohe Haftung im Bronchialsystem zu erwarten (es ergeben sich auch Gesichtspunkte in bezug auf cancerogene Wirkung). Aber diese feinsten Bleistaubpartikelchen im Auspuff von Motoren sind naturgemäß in äußerstem Grade den 3-dimensionalen atmosphärischen Bewegungen unterworfen; noch weit mehr trifft dies zu für die noch feineren Anteile im Bereiche unter 5 mμ; diese feinen Staube müssen sich weitgehend gleich verhalten wie Gasschwaden (Verwirbelung, Verfrachtung über große Strecken).

Sedimentation einzelner Partikel ist nur in ganz geringem Maße vorstellbar; aber ein Aufprall der Auspuffschwaden auf den Boden kann zum Haften von Partikeln auf der Oberfläche der Straße führen, wie dies gerade auch die Elektronenmikroskopobjektträger zeigen; wenn auch die Abgase tangential verpuffen, so können Wirbel zum Niederschlagen führen; dann kommt die Möglichkeit des Wiederaufwirbelns, des Abregnens usw.; diese Befunde führen zu nötigen weiteren Sedimentuntersuchungen in mehr oder weniger geschlossenen Räumen von Gebäuden, von Hallen, Höfen, Gesimsen, Tunnels usw.

Solche Versuche wurden im Auftrage der Eidg. Bleibenzin-Kommission, in einem Speziallabor der EMPA, weitergeführt. Weitere Publikationen sind erst nach dem Vorliegen des offiziellen Gesamtberichtes zu erwarten.

Literatur.

Dettling, J.: Um die Einführung von bleitetraäthylhaltigem Benzin für Benzinmotoren, spez. des Automobils. Ärztl. Mh. **1948**. — Flury, F., u. F. Zernik: Schädliche Gase. 1931. — Heim de Balsac, Agasse-Lafont et Feil: Progrès méd. **1928 II**, 1275—1276. — Kehoe, R. A.: J. Clin. Med. **6**, 427 (1921). — *Kettering-Laboratorium*: Bleiaufnahme und Bleiausscheidung (in deutscher Sprache herausgegeben von der Ethyl GmbH, Berlin 1939, Springer-Verlag), mit Mitteilungen von R. A. Kehoe und W. F. Machle. Gutachten von R. A. Kehoe, F. Thalmann und J. Cholak über die Gefährdungsmöglichkeiten. J. Ind. Hyg.

16 (1934); **18** (1936). — Römpp,: Chemie Lexikon. Stuttgart: Franckhsche Verlagshandlung 1950. — Sayers, R. R., A. C. Fieldner, W. P. Yant and B. G. H. Thomas: Experimental studies of the effect of ethyl gasoline and its combustions products, U. S. Bureau Mines, 1928. — Zangger, H.: Schweiz. med. Wschr. **1925**. — In Flury-Zangger, Lehrbuch der Toxikologie, S. 260. 1928. — The use of tetra ethyl gasoline in its relation of public health (report committee). Publ. Health Service Bull. No 163, 1926. — Final report of the department committee on ethyl petrol. Ministry of Publ. Health, London 1930. — Eidgenössische Materialprüfungs- und Versuchsanstalt (EMPA) Zürich. Bericht über Bleiverbindungen im Flugstaub aus Auspuff von Motoren (mit Bleibenzinbetrieben), 1951. Noch nicht publiziert. — Lit.-Übersicht in Slg Vergift.fälle, Arch. Toxikol. **14**, 490 (1955).

Prof. Dr. J. Dettling, Bern (Schweiz),
Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 637—642 (1955).

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. EHRHARDT).

Über Preßluftwerkzeugschäden der unteren Extremitäten*.

Von

W. EHRHARDT, Jena.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 31. Dezember 1954.)

Daß die häufigsten Knochen- und Gelenkschäden durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen im Bereiche der oberen Extremitäten beobachtet werden, liegt in der Arbeitsweise begründet. Weil das Preßluftwerkzeug in der Regel mit den Armen bzw. Händen gehalten, bedient und geführt wird, wirken sich die Schäden des Rückstoßeffektes in erster Linie auf die Ellbogengelenke, in zweiter Linie auf die Handwurzelgelenke und Schultergelenke aus. Schäden an den unteren Extremitäten sind indessen äußerst selten beobachtet worden, und darüber hinaus sind diese seltenen Beobachtungen noch dazu in ihrer ätiologischen Deutung durchaus umstritten.

Bei den Schädigungen im Bereich der unteren Extremitäten durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen ist zu unterscheiden, ob das Preßluftwerkzeug mit den Händen oder mit den Füßen bedient wird. Bei der Fußbedienung standen die *Meniscopathien* eine Zeitlang im Blickpunkt arbeitsmedizinischen Interesses, nachdem REGENSBÜRGER die Aufmerksamkeit auf dieses Problem gelenkt hatte. Untersuchungen von BEINTKER, ANDREESEN und BÜRKLE DE LA CAMP haben aber ergeben, daß ein Kausalzusammenhang von Meniscopathien mit fußbedienten Preßluftwerkzeugen nicht stichhaltig begründet werden kann. Das Gleiche gilt für *Fußgelenkschäden* bei Fußbedienung des Preßluftwerkzeuges. Mit dieser Frage hat sich BLUMENSAAT sehr eingehend beschäftigt, wobei er zeigen konnte, daß die theoretische Wahrscheinlichkeit einer Fußgelenkschädigung durch die Fußarbeit mit Preßluftbohrhämmern sehr gering ist. Diese geringe Wahrscheinlichkeit leitet sich aus den arbeitsmäßigen Voraussetzungen und den örtlichen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten her, so daß die Anerkennung von Fußgelenkschäden als Folge der Arbeit mit fußbedienten Preßluftwerkzeugen in jedem, der an sich höchst selten zur Beobachtung kommenden Fälle einer sehr eingehenden und kritischen Prüfung bedarf.

Soweit Schädigungen im Bereich der unteren Extremitäten bei Führung des Preßluftwerkzeuges mit den Händen vorkommen, handelt

* Herrn Professor HEINRICH ZANGGER zum 80. Geburtstag gewidmet.

es sich nach bisherigen Beobachtungen auch um Raritäten, die sich wohl nur unter besonderen Umständen ereignen können. 1952 hatte ich im Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz über einen Schiefer-Bergmann berichtet, bei dem es unter der Arbeit mit dem Preßluftwerkzeug in sitzender Kettenschwebe (eine Abbauart, wie sie im sog. Thüringer Hohlbau des Schieferbergbaues geübt wird) zur Raynaudschen Gangrän eines Beines gekommen war, welches abgesetzt werden mußte. Sonderumstände sind auch bei dem von Symanski 1939 mitgeteilten Fall einer Kniegelenksschädigung maßgebend gewesen, die darin bestanden, daß der von einem Maurer benutzte Luftdruckbetonbrecher mit den Händen zwar geführt, aber mit dem Knie gestemmt wurde, auf welches der Rückstoß des Preßluftwerkzeuges direkt einwirkte.

Bei den bisher selten beobachteten Preßluftwerkzeugschäden im Bereich der unteren Extremitäten dürfte jede Erweiterung der Kasuistik von Interesse sein. Es soll daher über eine Beobachtung berichtet werden, wo es unter der Arbeit mit dem handbedienten Preßluftwerkzeug zu einer erheblichen Knochenschädigung am Trochanter major des rechten Beines mit weitgehender Muskelatrophie im Gebiet des Glutaeus und des Quadriceps femoris gekommen war.

Aus der Krankengeschichte des im Jahre 1953, als er erstmals von uns untersucht wurde, 45jährigen Mannes sei folgendes berichtet:

Familien-Anamnese: Vater an Wassersucht, Mutter an nicht näher bekanntem Herzleiden gestorben. Patient ist verheiratet. Ehefrau und zwei Kinder sind gesund. Über Erb- und Geschlechtskrankheiten in der Familie ist nichts bekannt. *Eigene Krankheitsanamnese:* Mit 7 Jahren Halsdrüsenentzündung links. Sonst nicht ernstlich krank gewesen. 1944 Granatsplitterverletzung im Bereich des rechten Musculus pectoralis. 1953 operative Splitterentfernung im Verletzungsbezirk. *Arbeitsanamnese:* 1922 mit 14 Jahren Kesselschmied gelernt und nach beendeter Lehre ständig als Kesselschmied tätig gewesen bis 15. 9. 1953. Die Arbeit wurde lediglich durch Militärdienst von 1942 bis 1945 unterbrochen. Seit 1946 arbeitete er in einem Reichsbahnbetriebswerk als Kesselschmied in und an Lokomotivkesseln, wobei etwa 75% seiner Arbeitszeit auf Arbeiten mit Preßluftstemm- und Nieth ämmern entfielen. Das meist verwendete Gerät hatte ein Gewicht von 4700 g und wurde mit 6—7 Atmosphären Preßluft betrieben.

Die Arbeitshaltung war stehend mit leicht gebeugten Knien bei mäßiger Außenrotation und Spreizung des rechten Beines. Mit der linken Hand führte er das Werkzeug, mit der rechten bediente er Haltebügel und Preßluftzuführungsknopf. Dabei stützte er zur Erleichterung der Arbeit die rechte Hand, die den Haltebügel des Werkzeuges umschloß, in der Gegend des rechten Trojanter major ab bzw. setzte den Haltebügel auch direkt in dieser Gegend auf.

Seit Juni 1953 verspürte der Kranke eine Kraftlosigkeit im rechten Bein, verbunden mit Schmerzen an der Vorder- und Außenseite des rechten Oberschenkels mit Ausstrahlung zum Gesäß. Bei Beanspruchung

des Beines steigerten sich Kraftlosigkeit und Schmerzen. Darüber hinaus bemerkte er, daß die Muskeln am rechten Oberschenkel und am rechten Gesäß zunehmend dünner wurden. Gefühlsstörungen im Bereich des Beines bestanden nicht, nur zeitweises Krampfgefühl. Im Laufe der nächsten Monate nahmen die Beschwerden und auch die Atrophie der Muskulatur zu, so daß er ab 15. 9. 1953 arbeitsunfähig krankgeschrieben werden mußte. Fieber oder subfebrile Temperaturen bestanden nicht, auch kein allgemeines Krankheitsgefühl.

Aus dem Untersuchungsbefund: Guter Ernährungs- und Kräftezustand. Körpergröße: 171 cm. Körpergewicht: 65,2 kg. Körpertemperatur: 36,8° axillar. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. *Kopf:* frei beweglich, nirgends druck- und klopfempfindlich. Am Hals keine Drüsenschwellungen. Zunge feucht, belegt. Rachenschleimhaut reizlos. Ober- und Unterkieferprothese. Schilddrüse nicht vergrößert oder verhärtet. Halsumfang: 38 cm. *Brustkorb:* symmetrisch, gut wölbt, ausgiebige Atembewegungen. Lungengrenzen in der Norm, Zwerchfellverschieblichkeit gut. Über den Lungen normaler Klopf- und Horchbefund. Normaler Röntgenbefund. *Herz:* Dämpfung im Bereich der Norm. Tätigkeit regelmäßig, nicht beschleunigt. Töne unrein. Blutdruck 170/100 mm Hg. *Bauch:* Decken straff, kein Druckschmerz. Leber und Milz nicht tastbar. *Gliedmaßen:* in allen großen Gelenken frei beweglich. Keine Varicen. Keine Ödeme. Handflächen schwielig. *Atrophie der Glutaealmuskulatur und der Oberschenkelmuskulatur rechts.* Oberschenkelumfang (15 cm oberhalb des Kniegelenkspaltes gemessen) re. 40 cm, li. 41 cm. Im Unterschenkelbereich keine Umfangsdifferenzen. *Neurologisch:* Bauchdecken-Achillessehnenreflexe beiderseits nur schwach auslösbar, im übrigen normale Haut- und Sehnenreflexe. Keine eindeutigen Sensibilitätsstörungen. Keine ataktischen Störungen. Keine Koordinationsstörungen. Lasègue: beiderseits negativ. *Blutwerte:* Hb 99%, Erythro 4,98 Mill., FI. 0,99, Leuko 7400, Eosino 1%, Stab 1%, Segm 71%, Lympho 23%, Mono 4%, Weltmann $0{,}2^{0}/_{00}$ (5). Cadmium-Sulfat-Reaktion: negativ. Formol-Gel-Reaktion: negativ. Lues-Reaktionen: negativ. *Harn:* gelb, klar. Eiweiß und Zucker negativ. Im Sediment: Leukocyten und Schleim.

Spezieller Röntgenbefund (Aufnahmen vom 5. 1. 54 und 13. 10. 54, angefertigt in der Röntgenabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Jena) nach Beurteilung durch Herrn Dr. Ahlendorf: „Im lateralen Bereiche des rechten Trochanter major bestehen deutliche röntgenologische Veränderungen der Knochenstruktur, in einer Längsausdehnung von 5 cm und einer Tiefenausdehnuug von durchschnittlich 1,5 cm. In diesem Bezirk zeigen die lateralen Partien eine inhomogene Struktur. Die periostale Begrenzung ist nicht mehr nachweisbar, dagegen zeigen sich neben cystenartigen Aufhellungen von Linsen- und Kirschkerngröße Exophytenbildungen. Die Ränder der Aufhellungen lassen keine Sklerosierung erkennen, ebenso befinden sich hier keine Sequester. Eine stärkere Knochenatrophie ist nicht vorhanden (s. Abb. 1). Der unterhalb der beschriebenen Veränderungen liegende bohnengroße Verdichtungsherd entspricht einer Kompaktainsel, die mit dem obigen Befund nicht in Zusammenhang steht. Der röntgenologische Vergleich mit der linken Seite zeigt hier normale Knochenstruktur."

Die rechtskonvex skoliotisch veränderte Lendenwirbelsäule zeigte eine geringe Spondylosis deformans mit Verschmälerung der Bandscheibe zwischen L 5 und S 1.

Die Beobachtung des Knochenprozesses am rechten Trochanter major über den Zeitraum von einem Jahr nach Aufgabe der Arbeit zeigte den Prozeß weitgehend stationär.

Abb. 1. Malazie des rechten Trochanter major.

Wir sehen also, wie sich bei einem 45jährigen Mann während einer 7jährigen Arbeit mit dem Preßluftwerkzeug ein Knochenschaden entwickelt, und zwar an der Stelle, auf welche durch die besondere Arbeitshaltung die Rückschläge des Werkzeuges zielen. Die gleichzeitig sich einstellende Muskelatrophie im Glutaeusbereich und Quadriceps femoris lassen von vornherein an einen Preßluftwerkzeugschaden denken.

Differentialdiagnostisch müssen aber auch ätiologisch andere Krankheitsprozesse erörtert werden. So könnte an einen posttraumatischen Defektzustand nach einmaliger Gewalteinwirkung gedacht werden. Hierfür fehlt aber in der Anamnese jeder Anhaltspunkt, obwohl wir wiederholt in dieser Richtung geforscht haben. Für eine Osteomyelitis ist der ganze Krankheitsverlauf, in dem Fieberperioden stets vermißt wurden, nicht charakteristisch und das Röntgenbild bei Fehlen von Erscheinungen der Periostitis der Sequestrierung oder der Sklerosierung, wie sie bei der chronischen Osteomyelitis angetroffen werden können, auch nicht bezeichnend. Ein tuberkulöser Prozeß ist bei dem stets fieberfreien Krankheitsverlauf, beim Fehlen von Fisteln, Abscessen, Drüsenschwellungen und dem normalen Röntgenbefund der Lungen ebenfalls nicht sehr wahrscheinlich, desgleichen ein syphilitischer Knochenprozeß, da die serologischen Luesreaktionen negativ waren und im

Röntgenbild atrophische und sklerotische bzw. periostale Reaktionen nicht zu beobachten waren. Schwierig bleibt die zuverlässige Abgrenzung des krankhaften Knochenprozesses gegenüber einem tumorösen Geschehen; doch möchten wir eine bösartige Knochengeschwulst sowohl primär als auch metastatisch nicht für sehr wahrscheinlich halten wegen der über ein Jahr lang beobachteten Konstanz des Prozesses ohne erkennbare Neigung zur Progredienz.

Es bleibt somit als naheliegendste und wahrscheinlichste Deutung der vorliegenden Malacie im Bereich des rechten Trochanter major die Annahme einer Schädigung durch die Arbeit mit dem Preßluftwerkzeug. Sie erklärt sich zwanglos aus der speziellen Handhabung des Werkzeuges, wobei durch direkte Auflage des Griffes des Werkzeuges auf den Oberschenkel im Bereich des Trochanter major der Rückstoß direkt auf dieses Gebiet wirksam wurde und die destruktiven Veränderungen am Trochanter major hervorrief.

Die im Gefolge dieser Knochenschädigung aufgetretene Muskelatrophie im Glutaeusbereich und des Quadriceps femoris läßt sich in die komplizierenden Begleiterscheinungen der Preßluftwerkzeugschäden einreihen, wie sie bereits von Baader, Beintker, Rostock und Seyring am Pectoralis, an Oberarmmuskeln, Hand- und Fingermuskeln beschrieben worden sind.

Bei den bisher veröffentlichten und diskutierten Preßluftwerkzeugschäden der unteren Extremitäten handelte es sich um *Gelenk*schäden, sei es das Kniegelenk, wie in dem von Symanski beschriebenen Fall, oder die Fußgelenke, mit denen sich Blumensaat besonders beschäftigt hat. Wenn der Rückstoß des Preßluftwerkzeuges als Dauerreiz ein Gelenk direkt trifft, wird er es theoretisch erklärbar auch schädigen können. Welcher Art diese Schädigung ist, wird dabei von der Intensität der Wirkung, von der Art der Einwirkung und von den physiologischen und anatomischen Gegebenheiten abhängig sein.

Unsere Beobachtung aber läßt erkennen, daß die knochenschädigende Wirkung der Preßluftwerkzeugarbeit auch außerhalb der Gelenke wirksam werden kann, daß der Rückstoß, wenn er intensiv und gezielt wirkt, die Knochensubstanz da „zertrümmert", wo er sie trifft, wie hier den Trochanter major. Aus der Sportmedizin wissen wir, daß nach manchen anstrengenden Übungen, besonders solchen, die mit Auswärtsrotation und gleichzeitigem Abspreizen des Beines einhergehen, Reizzustände am Trochanter major mit Knirschen und krachenden Geräuschen auftreten können. Bei der von unserem Kranken geübten Arbeitshaltung hat in gewissem Umfang auch eine Auswärtsrotationsstellung bei gleichzeitigem mäßigen Abspreizen des Oberschenkels stattgefunden. Aus der Sportmedizin ist weiterhin bekannt, daß der Trochanter major auf Überanstrengungen der an ihm ansetzenden Muskulatur oder auf direkte

Traumen gern mit einer Periostitis antwortet. Der Trochanter major scheint demnach einer Überbeanspruchung gegenüber besonders empfindlich zu sein. In der arbeitsmedizinischen Praxis sind solche Überanstrengungsschäden am Trochanter major sicher nicht häufig, aber durchaus möglich, wobei das auf den Trochanter wirkende Dauertrauma des Preßluftwerkzeugrückstoßes bzw. die Dauerüberbeanspruchung des Trochanter major durch die Arbeit mit dem Preßluftwerkzeug eine hinreichende Erklärung dafür darstellt, daß der Knochen mit einer pathologischen Reaktion, wie sie in unserem Fall eingetreten ist, antwortet.

Für das Zustandekommen solcher Knochenreaktionen dürfte aber wohl eine erhöhte Anfälligkeit des Skeletsystems des einzelnen Individuums im Sinne vorzeitiger Aufbruchs- und Abnutzungserscheinungen eine wesentliche Rolle spielen. In diesem Zusammenhang ist es nicht unwesentlich, daß sich diese Anfälligkeit des Skeletsystems bei unserem Kranken durch die noch vorhandene Spondylosis deformans der Lendenwirbelsäule mit einer Verschmälerung der Bandscheibe zwischen L 5 und S 1 zu erkennen gab. Bei der Häufung der Aufbruchs- und Abnutzungserscheinungen am Skeletsystem als Krankheit unserer Epoche (wobei uns zur Zeit besonders die Wirbelsäule in ihrem ganzen Bereich besonders interessiert, man denke auch an die Häufung der Sudeckschen Knochenatrophie) wird man in Zukunft vielleicht noch weitere Knochenschäden durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen beobachten, die wir heute noch als atypisch bezeichnen, weil sie von der „klassischen" Form der Preßluftwerkzeugschäden abweichen bzw. bisher nicht bekannt waren.

Literatur.

Andreesen, R.: Zit. bei Baader. — Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten, 4. Aufl. 1954. — Beintker, E.: Zit bei Baader u. Blumensaat. — Blumensaat, E.: Gibt es Schädigungen der Fußgelenke durch Preßluftwerkzeugarbeit. Mschr. Unfallheilk. **1951**. — Bürkle de La Camp: Zit. bei Blumensaat. — Ehrhardt, W.: Raynaudsche Gangrän und Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **2** (1952). — Hagen, J.: Erkrankungen durch Preßluftwerkzeugarbeit, Arbeitsmed. **1948**, H. 22. — Heiss, F.: Vermeidung von Sportschäden am Bewegungsapparat. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Holtzmann, F.: Eine Gelenkveränderung durch Arbeit mit Preßlufthämmern. Zbl. Gewerbehyg. **1926**, H. 8/9. — Pirker, H., u. H. Wunderlich: Chirurgisch-orthopädische Sportambulanz. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1939. — Regensburger, K.: Zit. bei Symanski u. Blumensaat. — Rostock, P.: Gelenkschäden durch Preßluftwerkzeugarbeit, Dtsch. med. Wschr. **1942**, Nr 1. — Seyring, M.: Erkrankungen durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen. Arch. Gewerbepath. **1930**, 359. — Symanski, H.: Meniscusdegeneration als entschädigungspflichtige Berufskrankheit. Mschr. Unfallheilk. **1939**, H. 8.

Prof. Dr. med. habil. Werner Ehrhardt, Jena, Jahnstraße 3.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 13, S. 643—672 (1955).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Fischer).

Beitrag zur Nierenpathologie des Starkstromunfalles.

Myoglobin als nephrotoxischer Faktor (Myoglobinstudien III)*.

Von
H. Fischer, P. Huber und H. Staub, Zürich.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. März 1955.)

Während im allgemeinen Ströme von 0,1 A, welche den menschlichen Körper so durchfließen, daß das Herz in den Stromkreis mit eingeschlossen ist, lebensgefährlich sind, und oft durch Kammerflimmern zum Tode führen, sind Ströme von großer Leistung, wie sie die hochgespannten Werkströme darstellen, von 4—5 A an (entsprechend Gruppe IV nach Koeppen) nicht mehr unmittelbar lebensgefährlich. Ihre direkte Wirkung beruht hauptsächlich auf der *außerordentlich intensiven Gewebsschädigung in den vom Strom durchflossenen Körpergebieten.*

Wir haben elektrische Unfälle erlebt mit 45000 V Spannung und einem Stromdurchtritt durch den menschlichen Körper von 18 A ohne direkt tödlichen Erfolg, aber mit tödlichem Ausgang nach einigen Tagen unter den klinischen Zeichen einer langsam zunehmenden, allgemeinen, schweren urämieähnlichen Vergiftung. Es ist auffallend und hängt zweifellos mit den anatomischen Verhältnissen aufs engste zusammen, daß beim Hochspannungsunfall das Herz in der Regel leer ausgeht, d.h. höchstens einige nicht zum Kammerflimmern führende Stromschleifen erhält, weil der hochgespannte Strom offenbar die Eigenart besitzt, den menschlichen Körper *mantelförmig* zu durchfließen, da er im Skeletmuskelmantel einen idealen Leiter von hohem Querschnitt vorfindet.

Dies wurde besonders klar bei der Sektion eines mit der Hochspannungsleitung von 45000 V in Berührung gekommenen Ingenieurs, welcher sehr ausgedehnte, äußerlich wenig sichtbare und erst bei der Sektion aufgedeckte elektrische Muskelläsionen aufwies. Gleichzeitig erinnerte das pathologische Bild sehr stark an das von Bywaters (1944) beschriebene der ischämischen Muskelnekrose bei Verschüttungsunglücken oder bei Panik, wie es Bywaters anläßlich eines Massenunglücks in einem Londoner Luftschutzraum beobachtete. Der Parallelismus zwischen den Folgen der Verschüttung mit ausgedehnter

* Herrn Professor Heinrich Zangger zum 80. Geburtstag gewidmet.

Muskelquetschung, dem *Crush-Syndrom* nach Bywaters (1941) und denjenigen nach elektrischem Hochspannungsunfall ist so evident, daß die durch den Strom erzeugte schwere Muskelschädigung, auf die man bis dahin relativ wenig geachtet hatte, völlig in den Vordergrund tritt (Fischer und Rossier 1947, Fischer und Fröhlicher 1951, Fischer 1951).

Was wir beim Hochspannungsunfall besonders zu beachten haben, ist die Tatsache, daß die äußerlich *sichtbaren* Muskelveränderungen und die Verbrennungen durch Flammenbogenwirkung oft so geringen Umfanges erscheinen, daß die Prognose quoad vitam gut gestellt wird. Nicht selten wird dann der Arzt durch den in einigen Tagen erfolgenden letalen Ausgang überrascht. Die zerstörenden Stromwirkungen gehen in der Regel viel mehr in die Tiefe und Breite, als dies äußerlich erkennbar ist. Den Muskelmantel, den der Strom in breitem Querschnitt 1 sec lang durchfließt — dies entspricht der durchschnittlichen Kontaktdauer des Verunfallten mit den stromführenden Teilen —, verläßt er unter Hinterlassung eines tiefgreifend zerstörten Gewebes. So groß ist die Gewalt des Stromes, daß der Muskel, dieser so ausgezeichnete Stromleiter, sozusagen unterirdisch auf weiten Strecken vollkommen zerstört oder weitgehend geschädigt wird. Das schon von Jellinek (1931) beschriebene elektrische Muskelödem, das wir in vielen Fällen bei großer Ausdehnung desselben als prognostisch ungünstig — nicht nur lokal im Hinblick auf die Zerstörung des Muskels, sondern auch quoad vitam — betrachten, zeigt uns bis zu einem gewissen Grade die Ausdehnung des Muskelschadens an.

Die große in den menschlichen Körper eintretende Energie findet im Muskel tatsächlich einen idealen Leiter. Aber nicht nur dies: ein beträchtlicher Teil der den Körper durchfließenden elektrischen Energie wird, und zwar hauptsächlich auch wieder im Muskel, *vernichtet*, was mit bedeutender Wärmeentwicklung und als Folge davon unter teilweiser Koagulation und nekrotisierender Zerstörung bis Verkohlung des Gewebes einhergeht.

Der Skeletmuskel ist durch seine anatomischen, physikalischen und chemischen (Elektrolyt)-Eigenschaften und die große Masse und Ausdehnung über den ganzen Körper zur bevorzugten Strombahn geradezu prädestiniert.

Warum ist die Ausdehnung der Muskelschädigung prognostisch so außerordentlich wichtig? Hier kommt ein bisher wenig beachtetes und prognostisch entscheidendes Moment der Muskelschädigung hinzu: der *massive Myoglobinaustritt*. Der Muskel wird auf weiten Strecken fischfleischfarben, weil er den Muskelfarbstoff, sein Myoglobin, verliert, wie wir dies in typischen Fällen immer wieder beobachten konnten. Der Urin ist bei diesen schweren Fällen tiefdunkel, fast schwarz. Die spektro-

graphische Analyse ergibt nicht Hämoglobin, wie man früher glaubte, sondern *Myoglobin* (meist neben etwas Hämoglobin) bzw. *Metmyoglobin*.

Der ganze weitere Verlauf und damit das Schicksal das Patienten sind nun weitgehend an diesen Faktor geknüpft: Das aus dem Muskel in die Blutbahn austretende Myoglobin verläßt die Blutbahn auffallend rasch, d.h. zum größten Teil wohl schon im Verlauf der ersten Stunde, und durchströmt die Niere, wobei besonders der tubuläre Apparat so tiefgreifend geschädigt werden kann, daß es in wenigen Tagen, fast wie bei einer Quecksilbervergiftung, zur tödlichen Anurie kommt. Manche experimentellen Befunde (Hochspannungsversuche an Kaninchen) haben uns auch an die Nierenschädigung bei der *Masugi*-Nephritis erinnert, bei der allerdings die glomerulären Veränderungen im Vordergrund stehen.

Das Myoglobin, das im Blut kreist, stellt also von einem gewissen Schwellenwert an, der sehr viel tiefer liegt als für frei im Blut zirkulierendes Hämoglobin, ein schweres Nierengift dar. Diese Nierenschädigung kann sowohl mechanischer Art sein infolge Verstopfung der Nierenkanälchen durch das im saüren Harn koagulierte saure Metmyoglobin bzw. Myohämatin, als auch chemisch-toxischer Natur durch Quellung und Nekrose des aktiven Nierenparenchyms, und wie kürzlich Huber gezeigt hat, durch Sekretion von Myoglobin durch das Tubulusepithel.

Wenn beim Menschen der Muskel durchschnittlich 500 mg-% Myoglobin enthält, würden bei elektrischer Schädigung von 2 kg Muskulatur, wenn der Muskel nur 50% seines Myoglobins verliert, 5 g Myoglobin *sehr rasch* in die Zirkulation gelangen, was bei Ausscheidung durch die Nieren eine schwere nekrotisierende Schädigung derselben hervorrufen müßte und wahrscheinlich einen pseudourämischen Tod zur Folge hätte. Der Myoglobinaustritt ist beim elektrischen Hochspannungsunfall sicher viel gefährlicher als beim Crush-Syndrom durch Verschüttung, Muskelkompression usw., weil der schwere Muskelschaden, der zur Myoglobinämie führt, in durchschnittlich *1 sec* gesetzt ist und die massive Myoglobinurie die Niere sofort bedroht. In einem vor wenigen Monaten erlebten schweren suicidalen Hochspannungsunfall war der etwa 40 min nach dem Unfall erhobene Urin schon tief dunkel, fast schwarz durch Myoglobin.

Bei allen schweren Hochspannungsunfällen mit geringer oder reichlicher Myoglobindiurese erwies sich der *Urin* ausnahmslos als *sehr stark sauer*, eine Beobachtung, die auch schon früher bei Starkstromunfällen gemacht worden war. Dieser Faktor des sehr sauren Urins, zweifellos in der Hauptsache bedingt durch den enormen Gewebszerfall, insbesondere den Eiweißzerfall, hat sich als wesentliches Moment für die nierenschädigende Wirkung des *sauren* Myoglobins erwiesen, eine Tatsache, welche für die nierentoxische Wirkung der Blut- und Muskelpigmente allgemeine Geltung besitzen dürfte. Es ist neuerdings von

verschiedener Seite darauf hingewiesen worden, daß auch bei akuter Nephritis und bei Verbrennungen die *Alkalisierung des Harns* von günstigem (nierenschonendem) Einfluß ist, ganz abgesehen von der rascheren Wiederherstellung der Alkalireserve.

Zur Sicherung der festgestellten Myoglobinschäden im Hinblick gerade auf die beim Hochspannungsunfall in Vorschlag gebrachte *Alkalitherapie* wurde am hiesigen Institut eine Reihe von tierexperimentellen Arbeiten mit Myoglobin durchgeführt, mit dem Ziel: 1. den Myoglobinabfall im Blut nach dessen intravenöser Injektion genau zu kontrollieren, 2. den Durchtritt des Myoglobins durch die Niere in seinem zeitlichen Verlauf zu verfolgen, 3. Unterschiede im Durchtritt des Myoglobins durch die Niere bei saurem und alkalischem Urin festzustellen, und endlich 4. den histopathologischen Nierenbefund nach Myoglobindurchtritt unter sauren und alkalischen Verhältnissen genau zu fixieren. Ein Teil dieser Probleme wurde in den Arbeiten von U. Gruber (1955) und A. Gilgen (1955) bereits gelöst.

Es wurde in diesen Arbeiten in relativ langfristigen, bis zu 5 Std sich ausdehnenden Versuchen die Frage der Myoglobinausscheidung soweit abgeklärt, daß sich eine schnellere Ausscheidung bei Tieren mit alkalisiertem Urin ergab wie unter sauren Bedingungen. Mit den spektrophotometrischen Myoglobinbestimmungen parallelgehende histologische Untersuchungen ergaben beim angesäuerten Tier vermehrte Epithelschäden, die sich auf den distal vom Schleifenabschnitt gelegenen Teil des Nephrons mit Schwerpunkt im Mittelstück und Verbindungsstück und auf das Sammelrohrsystem verdichteten und mit der Ausbildung massiver Zylinder in den Lumina einhergingen. Unter alkalischen Bedingungen waren Zylinder kaum mehr zu beobachten und Epithelschäden erreichten ein wesentlich kleineres Ausmaß, auch hier mit dem Maximum im Mittelstück des Nephrons.

Vorliegende experimentelle Untersuchung hat sich zur Aufgabe gesetzt, abzuklären, ob Myoglobinschäden in der Niere schon nach sehr kurzer Zeit zu erwarten sind und ob sich in dieser kurzen Zeit Unterschiede in den histologisch oder funktionell (z. B. als Nierenshunt) faßbaren Schädigungen ohne und mit Alkalisierung des Urins ergeben. Es sollten also gerade diejenigen Verhältnisse erfaßt werden, wie sie beim Hochspannungsunfall vorliegen: sehr rascher Myoglobinaustritt in die Blutbahn aus der elektrothermisch geschädigten Muskulatur und sehr rasche therapeutische Alkalisierung.

Durchführung der Versuche.

Versuche am Kaninchen: a) am künstlich durch Haferdiät „sauer" gemachten Tier, b) am alkalisierten, d. h. durch intravenöse Bicarbonattropfinfusion „alkalisch" gemachten Tier.

Kontrollen mit Tieren ohne intravenöse Myoglobinzufuhr gingen den Versuchen voraus.

Myoglobin wurde aus Pferdeherz gewonnen nach THEORELL und DE DUVE (1947) mit den in den Arbeiten von GRUBER und GILGEN angegebenen Modifikationen. Es wurde ein kristallisiertes Myoglobin gewonnen mit einem Reinheitsgrad von 70—78%. Mit Hilfe der Papierelektrophorese gelang es, festzustellen, daß das Myoglobin noch einige Prozent Globuline und Albumine enthielt, daneben noch etwas Salze von der Dialyse. Diese Verunreinigungen dürften im Hinblick auf die durch das Myoglobin hervorgerufene Nierenschädigung nicht in Betracht fallen, da mit einem später hergestellten, fast 100%igen Myoglobin dieselben Nierenschädigungen beobachtet wurden. Wir haben deshalb für diese Versuche auf eine weitere Reinigung des Myoglobins verzichtet.

Übrigens fand auch U. J. LEWIS (1954), daß sein nach gleichen Verfahren hergestelltes kristallisiertes Myoglobin 2 Komponenten enthalte, welche im Elektrophorogramm vor dem Myoglobin liegen und 30% des Gemisches ausmachen. Dieser Befund wurde auch von P. JOLLÉS (1954) bestätigt, wobei er aus dem Resultat der chromatographischen Reinigung des Myoglobins den Schluß zieht, daß diese Nebenprodukte bei der Dialyse aus dem Myoglobin selbst entstehen.

Die Bestimmung des Myoglobins in Blut und Urin erfolgte nach DE DUVE (1948) [vgl. auch BIÖRCK (1949)]. Die Bestimmung des Myoglobins in Plasma und Harn wurde auf spektrophotometrischem Wege mit einem Beckman-Spektrophotometer DU [1] durchgeführt, wobei zur Unterscheidung von gleichfalls im Urin ausgeschiedenem Hämoglobin die Umwandlung in CO-Myoglobin vorausging (vgl. Einzelheiten der Technik bei DE DUVE und GRUBER). Es zeigte sich nämlich, daß neben dem Myoglobin immer auch geringe Mengen Hämoglobin mit zur Ausscheidung gelangten. Durch Darstellung des CO-Myoglobins und CO-Hämoglobins lassen sich die beiden spektrophotometrischen Absorptionskurven quantitativ mit Sicherheit auseinanderhalten.

Tierversuche.

Es gelangten 17 Kaninchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 2,8—3,8 kg zur Verwendung. Die Versuchsdauer betrug bei den sauren Tieren 10—55 min, bei den alkalischen 15—45 min. Nach dieser Zeit wurden die Tiere durch Verbluten getötet und Nieren, Milz und Leber zur histologischen Untersuchung nach bestimmten Verfahren fixiert. Der Urin der Harnblase wurde, ebenso wie etwa vorhandenes Sediment, bei der Sektion des Tieres sorgfältig (verlustfrei) herausgenommen.

[1] Angeschafft mit Unterstützung der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich.

Versuchstechnik. Intravenöse Numalnarkose 0,5 cm³/kg; Präparation der Jug. sin. für Myoglobinapplikation bei den „sauren" Tieren, Präparation beider Vv. jug. (für $NaHCO_3$-Infusion und Myoglobinapplikation) bei den „alkalischen" Tieren; Präparation der Carotis sin. mit Einfügen eines mit Silikon überzogenen T-Stückes zur Blutentnahme im strömenden Blut. Tracheotomie, O_2-Zufuhr. Spontane Atmung. Liquemin 0,2 cm³. Auf diese Weise konnten Blutcoagulationen mit Sicherheit vermieden werden. Bei jeder Blutentnahme wurde ein „Vorlauf" von etwa 1 cm³ Blut nicht berücksichtigt.

Die Versuche wurden nach folgendem Schema durchgeführt:

a) Beim „sauren" Tier. *Versuch Nr. 5 vom 3. 3. 54.* Kaninchen 3000 g. Nach Narkose und operativer Vorbereitung:

1. Blutentnahme: Normalblut 8 cm³. Infusion von 7 cm³ Myoglobin entsprechend 96 mg/kg *Myoglobin*[1] in Jugularis in *50 sec.*

2. Blutentnahme: 6 cm³ (1 min nach beendigter Myoglobininfusion).

3. Blutentnahme: 6 cm³ (3 min nach Infusion).

4. Blutentnahme: 6 cm³ (7 min nach Infusion).

5. Blutentnahme: 6 cm³ (12 min nach Infusion).

6. Blutentnahme: 6 cm³ (17 min nach Infusion).

7. Blutentnahme: 6 cm³ (22 min nach Infusion).

8. Blutentnahme: 8 cm³ (30 min nach Infusion).

Verbluten (5 min), Restblut: 55 cm³.

Urin p_H *vor* Versuchsbeginn 5.

Sektion. Herz: Schlaff, myoglobinrot. *Lungen:* o. B. *Milz:* eher klein, schlank. *Nebennieren:* blaß. *Nieren:* eher klein, ziemlich blutreich. Dunklere Zwischenzone an der Markrindengrenze. Farbe: bräunlich-lila. *Leber:* bräunlich, eher hell; keine Parasiten. *Galle:* smaragdgrün; schwache Fluorescenz. *Urin:* nur wenige Kubikzentimer in der eröffneten Harnblase, hell, gelb mit einigen dunklen Sedimentbröckeln (Metymoglobin?), Urin p_H 5—6; keine Fluoreszenz.

b) Beim „alkalisierten" Tier. *Versuch Nr. 4* von *25. 2. 54.* Kaninchen 3100 g. Nach Narkose und operativer Vorbereitung. 2 cm³ isotonische (1,35%) $NaHCO_3$-Lösung als intravenöse Tropfinfusion in 2 min körperwarm.

1. Blutentnahme: Normalblut 8 cm³. Infusion von 7 cm³ Myoglobin entsprechend 84,80 mg/kg *Myoglobin*[1] in jugularis in *40 sec.* $NaHCO_3$-Tropfinfusion 8 cm³ in 40 sec.

2. Blutentnahme: 6 cm³ (1 min nach beendigter Myoglobininfusion). $NaHCO_3$-Tropfinfusion 6 cm³ in 3 min.

3. Blutentnahme: 6 cm³ (3 min nach Myoglobininfusion ($NaHCO_3$-Tropfinfusion 4 cm³ in 3 min.

4. Blutentnahme: 6 cm³ (6 min nach Myoglobininfusion). $NaHCO_3$ 4 cm³ in 4 min

5. Blutentnahme: 6 cm³ (10 min nach Myoglobininfusion). $NaHCO_3$ 3 cm³ in 5 min

6. Blutentnahme: 6 cm³ (15 min nach Myoglobininfusion). $NaHCO_3$ 8 cm³ in 5 min.

7. Blutentnahme: 6 cm³ (20 min nach Myoglobininfusion). $NaHCO_3$ total = 33 cm³ = 0,445 g $NaHCO_3$.

Atmung: Vor Myoglobin 40, nach Myoglobin 45, eher etwas vertieft; nach der 5. Blutentnahme 54, tiefer, etwas stoßweise; nach der 6. Blutentnahme 50, etwas stoßweise.

Verbluten: 5 min; Restblut 70 cm³. *Herz:* schlaff. *Lungen:* o. B. *Milz:* sehr dunkel; eher klein, rundlich. *Nebennieren:* blaß, ziemlich groß. *Nieren:* mittelgroß, glatt; auf Schnitt gleichmäßig dunkel. *Leber:* bräunlich-lila; in einem Lappen

[1] Die jedem Tier verabreichte Myoglobinmenge wurde aus dem Rest nichtinjizierter Lösung spektrophotometrisch genau bestimmt. Die Werte lagen zwischen 80 und 96 mg/kg Tier.

wahrscheinlich Coccidien. *Harnblase:* klein; *Harn* 8,7 cm³; hell, p_H 9 (p_H wie bei Versuchsbeginn). *Farbton aller Organe:* mit für Myoglobin typischem lila Einschlag.

Versuchsresultate.

a) Verarbeitung der Blutproben auf Myoglobingehalt.

Die von jedem Tier erhaltene Serie von Blutproben wurde zentrifugiert und im erhaltenen Plasma unter Berücksichtigung der Hämatokritwerte (fortschreitende Blutverdünnung) der Myoglobinwert (nach Umwandlung in CO-Myoglobin) spektrophotometrisch bestimmt und in Prozent der injizierten Myoglobinmenge dargestellt (Abbildung 1).

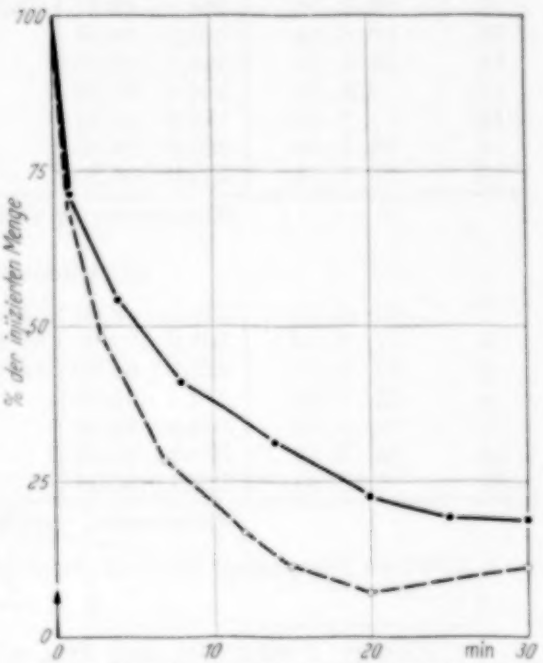

Abb. 1. Myoglobingehalt im Plasma bei saurem Tier (Versuch Nr. 6) ———. Myoglobingehalt im Plasma bei alkalisiertem Tier (Versuch Nr. 3) — — —.

Im Hinblick auf den zeitlich fortschreitenden Myoglobinaustritt aus dem Blut hat sich folgendes ergeben: Bei den „sauren" Tieren verläuft der Myoglobinaustritt im Beginn ähnlich rasch wie bei den alkalisierten Tieren. Im weiteren Verlauf besteht zwischen sauren und alkalisierten Tieren ein bemerkenswerter Unterschied insofern, als mit fortschreitender Zeit, wie das aus Tabelle 1 und Abb. 2 hervorgeht, der prozentuale Myoglobinsaustritt bei den sauren Tieren immer mehr zurückbleibt, so daß von den alkalisierten Tieren schon nach 20 min ein Durchschnittswert von im Plasma zurückgehaltenem Myoglobin, bezogen auf die injizierte Menge, von nur noch 7,47% erhalten wird, während von den sauren Tieren dieser Durchschnittswert mit 6,89% erst nach etwa 45 min eingeholt wird. Anders bei Versuchsbeginn, wo noch kein Unterschied im Plasmamyoglobingehalt festzustellen ist: 5 min-Werte bei den sauren Tieren 39,51%, bei den alkalisierten Tieren 40,30%. Aber schon 10 min nach Myoglobininfusion wird er deutlich: saure Tiere 28,01%, alkalisierte Tiere 15,98%. Es besteht wohl kein Zweifel darüber, wie dies mit noch größerer Deutlichkeit aus den histologischen Nierenbefunden hervorgeht (s. S. 654), daß schon nach dieser Zeit die durch den Myoglobindurchtritt bedingte funktionelle Schädigung der Niere sich bei den sauren Tieren in stärkerem Maße bemerkbar macht als bei den alkalisierten Tieren.

Tabelle 1. *Myoglobinaustritt aus dem Blut.*
a) Bei „sauren", b) bei alkalisierten Tieren.

Versuchstier		Injizierte Myoglobinmenge		Myoglobingehalt des Blutes in % der injizierten Menge nach					
Nr.	Datum	mg	mg/kg	1 min	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min
				a) Saure Tiere.					
6	10. 3. 54	264,3	88,12	71,37			22,50	18,78	
7	23. 3. 54	268,8	86,71	95,19			26,97	20,92	
10	12. 5. 54	248,9	88,91		55,86	42,20	28,34	17,11	11,97
11	25. 5. 54	328,8	88,86		36,74				1,81[1]
12	2. 6. 54	346,8	96,32		36,96	23,89	10,82	5,27[1]	
13	7. 7. 54	333,8	95,37		39,17	27,46	16,86[1]		
14	13. 7. 54	393,9	89,53		37,08	23,64			[1]
15	15. 7. 54	455,0	96,82	..	31,22	22,88[1]			
		Mittelwerte		83,28	39,51	28,01	21,11	15,52	6,89
				b) Alkalisierte Tiere.					
2	10. 2. 54	336,8	88,64	54,35			6,95	5,41	
3	17. 2. 54	301,0	79,22	68,20			7,19	3,65	
4	25. 2. 54	262,9	84,80	54,03		11,05	0		
8	22. 4. 54	274,1	85,66				7,52		
9	6. 5. 54	268,8	84,00		40,30	20,91	8,25		0
16	28. 9. 54	300,2	96,83		23,16[1]				
17	5.10. 54	239,9	95,94			32,11[1]			
		Mittelwerte		58,86	31,73	21,36	5,98	4,53	0

[1] 78%iges Myoglobin; wo kein Vermerk: 70%iges Myoglobin.

In *Tabelle 1* sind die bei den angesäuerten und den alkalisierten Tieren erhaltenen Resultate zusammengefaßt.

b) Harnbefunde.

Noch deutlicher zeigt sich dieser Unterschied im Myoglobinharnbefund. Von zweifellos großem Einfluß auf die durch das Myoglobin zu erwartende histologisch nachweisbare Nierenschädigung ist der Aggregatzustand, in welchem das Myoglobin durch die Niere hindurchtritt. Die Versuche von Gruber und Gilgen, bei denen der Ureterenurin separat für jede Niere aufgefangen wurde, haben gezeigt, daß das Myoglobin bei den alkalisierten Tieren die Niere im flüssigen Zustand mit kirschroter Farbe verläßt, während es bei den sauren Tieren in Form bräunlicher Bröckel und Schollen aus den Nieren in den Urin übertritt. Von besonderem Interesse werden im Hinblick auf die Alkalitherapie diejenigen weiter unten behandelten histologischen Befunde sein, bei denen trotz Alkalisierung des Urins derselbe gegen Schluß des Versuches sauer wurde. Zwischen sauren und alkalisierten Tieren ergeben sich folgende charakteristische Unterschiede im Hinblick auf Verlauf und

Art der Myglobinausscheidung. Zwar beginnt sie beim alkalisierten Tier nicht viel früher wie beim sauren: sie ist bei beiden schon 10 min nach Beendigung der intravenösen Myoglobininjektion im Harnblasenurin spektrophotometrisch meßbar, erreicht aber bei den alkalisierten Tieren nach den Versuchen von GRUBER rasch den 2—3fachen Wert der sauren Tiere, während nach unseren Versuchen die Myoglobinausscheidung bei den sauren Tieren in einigen Fällen sogar nach 15, 30 und 40 min noch nicht meßbar ist, was bei den alkalisierten Tieren nur

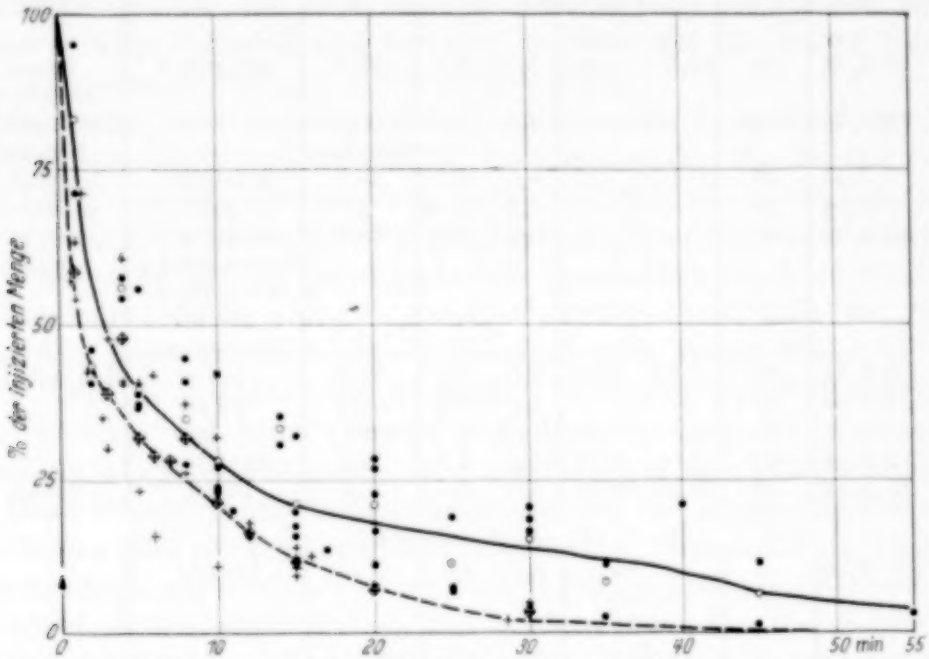

Abb. 2 (Sammeldiagramm). Myoglobingehalt in Plasma bei *a* sauren Tieren ——— Myoglobingehalt in Plasma bei *b* alkalisierten Tieren ----. ● Einzelwerte bei sauren Tieren ○ Mittelwerte bei sauren Tieren. + Einzelwerte bei alkalisierten Tieren. ⊕ Mittelwerte bei alkalisierten Tieren.

in einem Fall nicht möglich war. Vielleicht handelt es sich bei allen diesen Tieren um die Auslösung eines Nierenshunts, wie wir ihn auch bei früheren Versuchen (GILGEN) und beim Menschen beobachten konnten.

Der Hauptunterschied liegt aber darin, daß bei den sauren Tieren der Urin hellgelblich bis bräunlich und in den meisten Versuchen (eine Ausnahme) nach Zentrifugieren völlig myoglobinfrei ist, während das dunkelbräunlich gefärbte Sediment das gesamte, durch den Urin ausgeschiedene Myoglobin enthält. Umgekehrt ist bei den alkalisierten Tieren der Urin dunkel gefärbt und enthält in der Regel, d.h. sofern der Urin-p_H alkalisch bleibt, kein oder nur ein geringes (epitheliales) Sediment. Charakteristischerweise trat bei einem alkalisierten Tier, bei welchem der Urin trotz Alkalizufuhr am Schluß des Versuches, d.h. nach 45 min schwach sauer war (p_H 6,5), ein Sediment auf, in welchem

Tabelle 2. *Myoglobingehalt des Harns.*

Versuchstier Nr.	Datum	Tier verblutet nach min	Myoglobinausscheidung in mg	Myoglobinausscheidung in % der injizierten Menge	pH vor Versuch	pH nach Versuch	Urinmenge in ml	Urinfarbe	Sediment
			a) Saure Tiere.						
			im Sediment da Urin selbst frei						
14	13.7.54	10	15,27	3,88	5,0	4,5	26,0	bräunlich	braun, schleimig[1]
15	15.7.54	15	—	—	4,5	—	einige Tropfen		bräunliche Bröckel[1]
13	7.7.54	20	24,27	7,27	6,0	5,0	26,5	bräunlich	bräunlich[1]
5	3.3.54	30	—	—	4,2	5—6	2,0	gelb	gelbbraun
6	10.3.54	30	—	—	5,0	4,9	78,0	dunkel-rotbraun, schwache rötliche Eigenfluorescenz	dunkel-rotbraun
12	2.6.54	30	16,33	4,71	5,0	5,0	33,0	ocker	dunkelbraun[1]
7	23.3.54	40	—	—	5,0	5,0	sehr wenig	leicht rötlich	
10	12.5.54	45	1,90	0,76	4,5	4,8	58,0	gelbbraun	
11	25.5.54	55	86,52	26,31	5,0	5,0	35,0	braun	braun[1]
			b) Alkalisierte Tiere.						
16	28. 9.54	5	im Harn (flüssig) nicht meßbar		8,0	8,0	60,5	braun[1]	
17	5.10.54	10	0,37	0,16	7,7	4,0	1,25	bräunlich[1]	
4	25. 2.54	20	0	0	2	9,0	8,7	dunkelbraun	
8	22. 4.54	20	38,97	14,22	2	8,6	25,0	rotbraun	
2	10. 2.54	30	31,25	9,28	2	7,7	6,0	dunkelbraun	
3	17. 2.54	30	57,39	19,06	2	8,0	19,5	dunkelbraun	
1	3. 2.54	30	37,47	89,2	2	7,8	42,0	rötlich	
9	6. 5.54	45	40,08	14,91	8,0	6,5	30,0	dunkelbraunrot	

[1] 78%iges Myoglobin; wo kein Vermerk: 70%iges Myoglobin.
[2] Nicht gemessen.

der gesamte Myoglobingehalt des Harns sich vorfand (vgl. dazu den S. 666 wiedergegebenen histologischen Nierenbefund!).

In quantitativer Hinsicht ist der Ausscheidungswert des Myoglobins im Harn bei den alkalisierten Tieren etwas größer wie bei den sauren. Doch bestehen bei beiden Versuchsserien Unregelmäßigkeiten. In beiden Serien wurden maximal etwa 25% der intravenös zugeführten Myoglobinmenge durch den Urin ausgeschieden (höchster Sedimentwert bei den sauren Tieren 26,31% nach 55 min, höchster Urinwert bei den alkalischen 26,58% nach 20 min). In den Versuchen von Gruber wurden Myoglobinausscheidungswerte bis 42% der injizierten

Myoglobinmenge erreicht. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, daß in diesen Versuchen die Myoglobinausscheidung bis zu 5 Std verfolgt wurde. Die Ausscheidung erfolgt nach der spektrophotometrischen Messung als ein Gemisch von Oxy- und Metmyoglobin, also in der gleichen Form, wie das im Blut zirkulierende Myoglobin.

Aus *Tabelle 2*, in welcher alle Versuche zusammengefaßt sind, geht der Unterschied in der Ausscheidungsart und Geschwindigkeit bei den beiden Tiergruppen mit aller Deutlichkeit hervor: Während bei den angesäuerten Tieren das gesamte, zur Ausscheidung gelangende Myoglobin sich im Harnsediment befindet, wird bei den alkalischen Tieren das Myoglobin in flüssiger Form ausgeschieden.

Es findet, wie schon in früheren Versuchen festgestellt werden konnte, eine nicht unbeträchtliche Speicherung des Myoglobins oder von Myoglobinabbauprodukten in Leber und Milz und zweifellos auch ein teilweiser Abbau statt, der möglicherweise schon sehr rasch einsetzt, da wir sowohl in der Gallenblase wie gelegentlich im Urin rötliche Fluorescenz (Abbau auf die Porphyrinstufe?) beobachten konnten; außerdem ergab die histologische Kontrolle sehr starke Eisenreaktion in der Milz. In diesem Zusammenhang sind auch die Feststellungen von Bingold und Stich (1950) von Bedeutung, der beim myorenalen Syndrom den Myoglobinabbau bis zu farblosen Stufen verfolgen konnte.

Diese Organbefunde deuten darauf hin, daß bei Myoglobinbelastung des Blutes über die bei Myoglobin sehr niedrige Nierenschwelle hinaus, also zweifellos auch bei den massiven Myoglobinbelastungen bei elektrothermischer Muskelschädigung, ein größerer Teil des Myoglobins in inneren Organen, wohl vorwiegend in Milz und Leber, retiniert und sukzessive einem weitgehenden Abbau unterworfen wird. Darauf deuten auch die Feststellungen von Koslowski (1951) und von Whipple (1926) betr. Hämosiderinablagerung nach Myoglobinaufnahme in histologischen Milzpräparaten hin.

Hat schon die Verfolgung des Myoglobinaustrittes aus dem Blut und seine Ausscheidung durch die Niere in den beiden Versuchsserien beachtenswerte Unterschiede ergeben, so bietet die histologische Untersuchung der Nieren ein vertiefteres Bild von den Vorgängen, welche sich bei der Myoglobinausscheidung bei saurem und alkalischem Urin in diesem Organ abspielen.

Histologische Nierenkontrolle.

Technik. *Gefrierschnitte.* Fixierung: Ringer-Formol (9 + 1). Einbettung in Gelatine. Es konnten 5 μ dicke Gefrierschnitte erhalten werden, die mit Sudanschwarz B nach Baker gefärbt oder mit der Benzidinreaktion behandelt wurden.

Paraffinschnitte. Fixierung nach Sanfelice und Ciaccio (beide mit Ringer angesetzt) und nach Paraffineinbettung 4 μ dick geschnitten. Ungefärbte Schnitte wurden in Canadabalsam oder Cädax für Untersuchungen mit dem Phasenkontrastmikroskop montiert, wobei Canadabalsam eine für diesen Zweck günstigere Brechzahl aufweist, während die etwas höhere Brechzahl von Cädax für eine Reihe von

Strukturen den positiven Phasenkontrast negativ und damit Bildern mit Dunkelfeldbeleuchtung ähnlich werden läßt.

Färbungen. Hämatoxylin-Eosin; PAS-Reaktion nach Hotchkiss-McManus in Verbindung mit Hämatoxylin zur Darstellung von Basalmembranen, granulärem Material in Epithelzellen und Zylindern in Lumina von Tubuli; Chromhämatoxylin-Phloxinmethode nach Gomori zur Darstellung granulären Materials in den verschiedenen Funktionszuständen des Hauptstückabschnittes (Huber 1953) und zur Darstellung von Inhaltsmassen und Zylindern in den verschiedenen Abschnitten des Nephrons und des Sammelrohrsystems (Zylinder und Inhaltsmassen in Mittelstückabschnitten färben sich vorwiegend mit Chromhämatoxylin, sonstwo im Nephron und Sammelrohrsystem mit Phloxin).

Darstellung der Nierenbefunde.

Bei der angesäuerten wie bei der alkalisierten Tiergruppe sind die Befunde steigend nach Überlebenszeiten nach folgendem Schema eingeordnet: Makroskopischer Befund. Mikroskopischer Befund: Sekundäre und primäre Sammelrohre, Verbindungsstücke, Mittelstücke mit Pars contorta, Pars macularis und Pars recta, Schleifenstücke mit dickem und dünnem Schleifenabschnitt. Hauptstücke mit Pars recta und Pars contorta, Glomeruli: Durchblutungsverhältnisse.

Die Art der Darstellung hängt damit zusammen, daß bei der Durchsicht der Präparate zuerst nach den auffälligeren Zylindern gefahndet und erst nachher Sammelrohrsystem und Nephron im Gegenstromprinzip nach den weniger auffälligen epithelialen Befunden usw. abgesucht wurde. Sekundäre Sammelrohre und Glomeruli wurden nach Möglichkeit ausgezählt, um wenigstens in dieser Richtung einigermaßen quantitative Angaben zu erhalten; für Mittelstücke und Hauptstücke verbietet sich diese Möglichkeit wegen der besonderen topographischen Verhältnisse. Für den Pathologen werden die Befunde dadurch manches Überraschende bieten, als schon 10 min nach Beendigung der Myoglobininfusion die Niere pathologische Erscheinungen erkennen läßt.

Aus Raumgründen konnte nur eine Auswahl der gesamthaft histologisch verarbeiteten Versuche wiedergegeben werden, was im Hinblick auf die zeitlich nach Intensität und örtlich nach Funktionszustand der Niere mehr oder weniger regelmäßig auftretenden Schädigungen zu bedauern ist. Tabelle 3 (S. 669) bietet als Überblick einen gewissen Ersatz.

I. Gruppe der durch Haferdiät angesäuerten Kaninchen.

Versuch Nr. 14 vom 13. 7. 54: Tötung durch Verbluten 10 min nach intravenöser Myoglobininjektion.

Makroskopischer Befund. Blase mäßig gefüllt; krümeliges Sediment im Urin; Urin-p_H 4,5. Niere: mittelgroß, bräunlichrötlich, glänzend; auf Schnitt Austritt einer dunklen Flüssigkeit (Myoglobin?) im Bereich der Markkegel. *Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem:* Ductuli papillares haben im allgemeinen freies Lumen. Sekundäre Sammelrohre sind hingegen von einer gewissen Höhe weg fast ausnahmslos mit

dichten homogenen Zylindern ausgefüllt; nekrotische Zellen sind in diesen Abschnitten selten, während sie in überstehenden Abschnitten häufiger werden. Primäre Sammelrohre weisen in großer Zahl Zylinder auf, und zwar granuläre, grobnetzige, streifige und schlauchförmige Zylinder, vor allem aber homogene Zylinder; vereinzelte, besonders massige, granuläre Zylinder sind von Natur aus dunkel pigmentiert, *benzidinpositiv sind aber die meisten*; nekrotische Zellen finden sich im Lumen und Epithel in manchen Tubuli gehäuft, *und alle sind im ungefärbten Schnitt mit einem gelblichbräunlichen Pigment imbibiert.*

Verbindungsstücke. Diese Abschnitte zeigen in beträchtlicher Menge sehr dichte homogene, *benzidinpositive Zylinder*, außerdem nekrotische Zellen im Lumen und Epithel.

Mittelstücke: Partes contortae (P.c.) weisen entweder sehr enge und im Querschnitt sternförmige Lumina oder aber etwas erweiterte Lumina auf. In engen Lumina sitzen dichte homogene Zylinder; Epithelzellen sind in apikalen Teilen sehr oft aufgequollen. Wabig gebaute Zylinder finden sich in etwas erweiterten Lumina. Nekrotische Zellen sind in Lumen und Epithel reichlich anzutreffen.

Partes maculares (P.m.) führen häufig homogene Zylinder. In Partes rectae (P.r.) lassen sich massiv homogene bis leicht streifige Zylinder finden, welche unter Umständen zur Abflachung des Epithels führen; nekrotische Zellen in Lumen und Epithel.

Schleifenstücke: Wenig dichte homogene Zylinder sowohl im dicken wie im dünnen Abschnitt; keine nekrotischen Zellen nachweisbar.

Hauptstücke[1]*:* Sowohl *Partes rectae* (P.r.) wie Partes contortae (P.c.) sind versuchsweise typisiert. Die Bruttoformel zeigt folgende Abfolge

[1] *Typisierung von Hauptstücken* zur besseren Übersicht über die komplexen Verhältnisse in der Nierenrinde. — *Typus A:* Durchmesser vorwiegend klein; Lumen eng; meist ohne wahrnehmbaren Inhalt; Bürstensaum wohlausgebildet; Epithel hoch; in Epithelzellen reichlich Granula, die unter Umständen auch fehlen können — Typus A_0. — *Typus B:* Durchmesser vergrößert; Lumen eng bis mäßig erweitert, führt gelegentlich Inhaltsstoffe; Epithel wird sehr hoch, weil die Epithelzellen im apikalen Teil sich vergrößern und Vacuolen auszubilden beginnen, während das granuläre Material dahinschwindet; Bürstensaum schwindet auf Kuppen. Typus B_0: *B*-Typ mit fehlendem Granulamaterial und noch nicht gebildeten Vacuolen. — *Typus C:* Durchmesser groß bis sehr groß; Lumen weit, mit Inhaltsstoffen; Begrenzung des Lumens sehr unregelmäßig, weil an den apikalen Kuppen von Epithelzellen sich Blasen zu bilden und abzuschnüren beginnen und dem Inhalt des Lumens sich beimengen. — *Typus D:* Durchmesser sehr groß bis groß; Lumen sehr weit, mit oder ohne Inhaltsstoffe; Lumenbegrenzung beginnt sich auszuglätten, der Bürstensaum bildet sich neu; das Epithel wird niedrig, die Epithelzellen verflachen; in Epithelzellen beginnt neues Granulamaterial sich zu bilden. *Typus* D_A *und* A_D sind Übergangsformen zwischen Typus *A* und Typus *D*. — In den als Brutto-Formeln bezeichneten Zusammenstellungen ergibt die Reihenfolge Hinweise auf grobe quantitative Verhältnisse in absteigender Häufigkeit, wobei wenig vertretene Typen in Klammern gesetzt sind. Diese Typisierung entspricht verschiedenen funktionellen Zuständen der Nephronabschnitte.

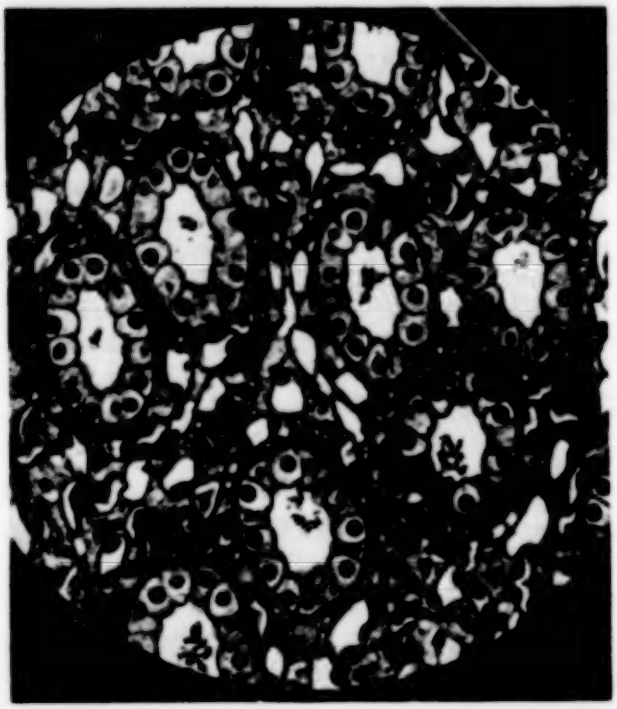

Abb. 3. Versuch Nr. 1, 3. 2. 54, 30 min, *alkalisiert*. Feulgen + Azan. Markzone; Sammelrohre führen spärlichen, lockeren Inhalt.

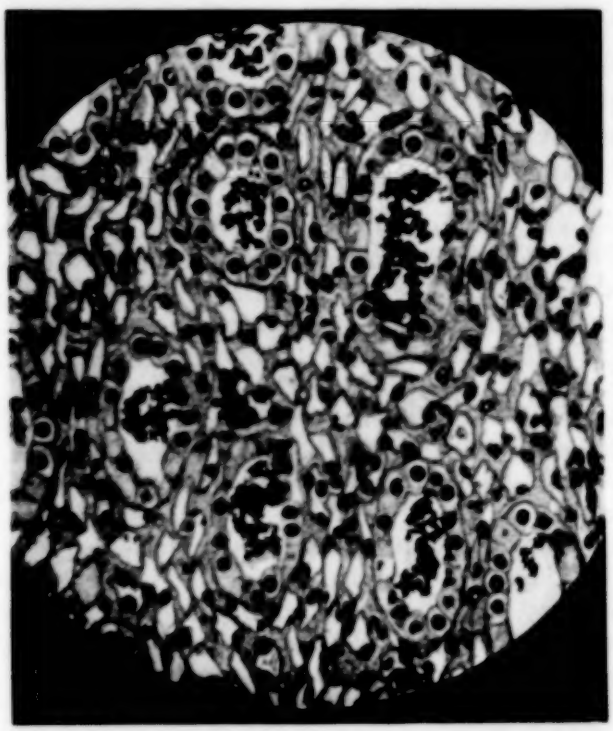

Abb. 4. Versuch Nr. 13, 7. 7. 54, 20 min, *angesäuert*. Hämatoxylin-Eosin. Markzone; Sammelrohre mit granulären Zylindern, keinen nekrotischen Zellen im Lumen, jedoch nekrotischen Zellen im Epithel (Zellkerne im Bild schwarz gegenüber einem dunklen Grau normaler Zellkerne).

von Typen: *CDB(A)*. In losen Zellgruppen granuläres Eigenpigment.

Glomeruli. Durchblutung: gut 25%, mittel 60%, schwach 15%; Kurzformel: *MGS*. Glomeruli sind meist von etwa mittlerer Größe; unter ihnen finden sich jedoch auffällig oft, selbst bei gut durchbluteten, solche mit starren Schlingen (PAS-Reaktion).

Versuch Nr. 13 (Abb. 4) *vom 7. 7. 54: Tod durch Verbluten nach 20 min.*

Makroskopischer Befund: Blaseninhalt etwa 50 cm^3; bräunlich trübe; p_H 5,0. *Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem:* Von ausgezählten sekundären Sammelrohren (280) enthalten rund 70% Zylinder, und zwar vorwiegend granuläre Zylinder; daneben treten auch streifige und homogene Zylinder auf. Nekrotische Zellen, welche von einem bräunlichen Pigment imbibiert sind, finden sich in 20—25% von sekundären Sammelrohren in Lumen und Epithel; zuweilen kommen auch Epithelnekrosen vor. Primäre Sammelrohre enthalten vorwiegend granuläre, jedoch auch streifige und homogene Zylinder. Nekrotische Zellen in Lumen und Epithel sind mit einem braunen bis braun gelben Pigment imbibiert.

Verbindungsstücke: Massige homogene, seltener granuläre Zylinder in unter Umständen ausgeweiteten Lumina. Nekrotische Zellen im Lumen und im Epithel; im Epithel selber öfter Epithelnekrosen unter dem Bild von Drucknekrosen.

Mittelstücke. P.c.: Massive Zylinder in unterschiedlich weiten Lumen; nekrotische Zellen im Epithel und öfter auch Epithelnekrosen. In der oft erweiterten P.m. finden sich flockige Zylinder; nekrotische Zellen im Lumen und ganz gelegentlich auch in der Macula densa selber. P.r. haben entweder weite Lumina mit fast halbkugelig vorspringenden Epithelzellen oder sehr enge Lumina. Weite Lumina können streifige oder schmächtige, homogene oder auch wie fein bestäubt aussehende Zylinder enthalten, während in enggestellten P. r. dichte, komprimierte Zylinder stecken und die Epithelzellen apikal aufquellen und verquellen. Nekrotische Zellen in Lumen und Epithel.

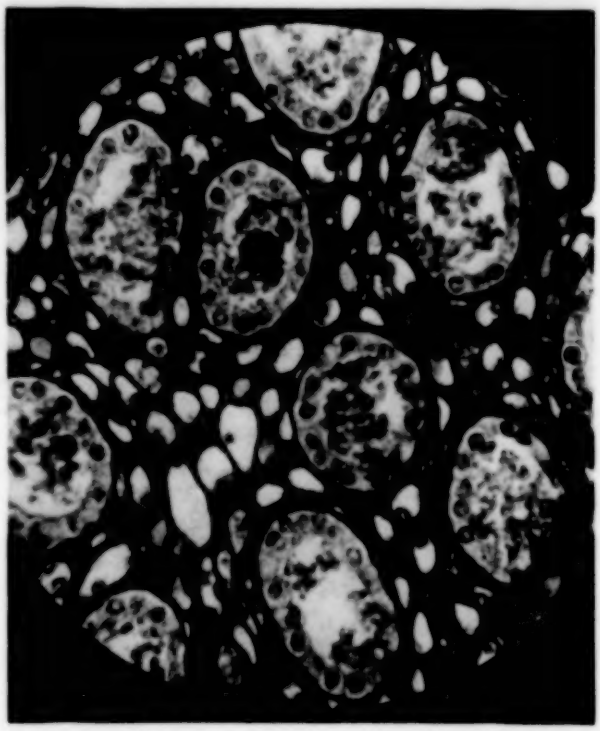

Abb. 5. Versuch Nr. 5, 3. 3. 54, 30 min, *angesäuert*. PAS-Reaktion + Hämatoxylin. Darstellung der Basalmembranen durch die PAS-Reaktion. Sammelrohre mit massigen, zum größten Teil granulären Zylindern; nekrotische Zellen im Lumen und Epithel, zum Teil kleine Epithelnekrosen. Gute Darstellung von Blutcapillaren, welche wenig durchblutet sind.

Abb. 3—5. Apochr. 40, n. A. 0,95; Photo-Okular 12; Miflex, Agfa Mikroplatte; Maßstab: etwa 250mal.

Schleifenstücke: Dicke Schleifenabschnitte sind zylinderfrei, während in dünnen Schleifenabschnitten gelegentlich massive homogene Zylinder oder maßlos ausgeweitete Lumina ohne irgendwelchen nachweisbaren Inhalt gefunden werden können.

Hauptstücke: Bruttoformel: *A B D C*, Pyknotische Zellkerne finden sich im Epithel von P.r. und P.c. Auffällig sind in Hauptstücken vom Typus *A* und *B* kleinere oder größere Anhäufungen granulären Materials mit bräunlichgelblicher Eigenfarbe.

Glomeruli. Durchblutung: gut 8%, mittel 60%, schwach 32%; Kurzformel: *M Sg.* Glomeruli unterschiedlich groß; jedoch sind große Glomeruli oft wenig durchblutet und weisen Schlingen mit weitgestellten Lumina und starrem Aussehen auf. Ein partieller Shunt könnte

vorliegen, da die Capillaren der Rindenmarkgrenze etwas reichlich durchblutet erscheinen.

Versuch Nr. 7 vom 23. 3. 54: Tod durch Verbluten 40 min. *nach intravenöser Myoglobinverabreichung.*

Makroskopischer Befund. Blase mittelgroß, mit bräunlichem Urin gefüllt; Urin-p_H 5,0; rötliche Fluorescenz im U. V. Nieren: beide mittelgroß, bräunlich, livid; auf Schnitt gute Gefäßzeichnung, dunklere Begrenzungszone zwischen gleichgetöntem Rinden- und Markgewebe.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: Von ausgezählten sekundären Sammelrohren enthalten annähernd $^4/_5$ Zylinder, und zwar mehrheitlich granuläre Zylinder. In rund einem Drittel finden sich nekrotische Zellen entweder im Lumen oder als sich aus dem Epithel herauslösende Zellen; eigentliche Epithelnekrosen sind selten. Primäre Sammelrohre weisen vorwiegend streifige, granuläre und geschichtete Zylinder auf; daneben kommen auch schlauchförmige Zylinder vor. Nekrotische Zellen im Lumen und Epithel; vereinzelte Epithelnekrosen. Erythrocyten im Lumen mancher primärer Sammelrohre weisen auf eine Hämaturie hin.

Verbindungsstücke: In erweiterten Lumina vorwiegend massige homogene und streifige Zylinder. Nekrotische Zellen in Lumen und Epithel; gelegentlich Epithelnekrosen.

Mittelstücke: Lumina von P.c. zum Teil sehr eng, im Querschnitt sternförmig, mit gequollenen Zellköpfen als Begrenzung und dichten homogenen Zylindern als Inhalt; nekrotische Zellen in Lumen und Epithel. P.m.: Lumen enthalten in manchen Fällen dichte Zylinder; nekrotische Zellen fehlen. P.r.: Lumen ziemlich weit mit lockeren, krümeligen Inhaltsmassen; daneben aber Lumina, welche sehr eng sind und dichte Zylinder enthalten. In derartig enggestellten P.r. finden sich nekrotische Zellen sowohl im Epithel wie auch, perlschnurförmig hintereinandergereiht, im engen Lumen.

Schleifenstücke: Lumina sind im dicken wie im dünnen Schleifenabschnitt cylinderfrei; hingegen finden sich im dicken Schleifenabschnitt im Lumen und im Epithel nekrotische Zellen, im Epithel gelegentlich Epithelnekrosen.

Hauptstücke: Vorkommen abweichender Hauptstücktypen, ein granulaloser Typus *A* und ein granulaloser Typus *B*, beide mit sehr engem Lumen und auffallend niederem Bürstensaum. Bruttoformel: $\frac{A\,B}{A_0\,B_0}\,C\,D$.

Glomeruli: Durchblutung: gut 26%, mittel 54%, schwach 20%; Kurzformel: *M G S*. Glomeruli im allgemeinen klein und kompakt; in manchen Glomeruli Zeichen von Stase; pyknotische Zellkerne in einzelnen Schlingen.

Sonstiges: Kleine Infiltrate im Markbereich unbekannter Herkunft; bei der Sektion wurden keine Cysticerken in der Bauchhöhle gefunden, welche derartige Infiltrate erklären könnnten.

Versuch Nr. 5 vom 3. 3. 54: Tod durch Verbluten 30 min *nach intravenöser Myoglobininjektion.*

Makroskopischer Befund: Blase sehr klein; wenig heller Inhalt, jedoch getrübt durch wenige dunkle Bröckel; p_H 5,5, Nieren beide mittelgroß, bräunlich violett getönt; auf Schnitt dunkler Saum zwischen Rinde und Mark.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: Unter ausgezählten sekundären Sammelrohren (415) führen rund 80% Zylinder, und zwar überwiegend granuläre Zylinder, welche benzidinpositiv sind. Auffallend ist aber die ungewöhnlich hohe Zahl von Tubuli — rund 50% — mit nekrotischen Zellen vorwiegend im Epithel. Primäre Sammelrohre führen im Lumen granulierte oder homogene, seltener streifige Zylinder, alle benzidinpositiv. Nekrotische Zellen im Lumen und im Epithel, gelegentlich massig im Lumen geballt.

Verbindungsstücke: Lumina öfter erweitert mit krümeligen bis homogenen Inhaltsmassen, manchmal aber auch streifigen Zylindern oder auch nur noch Zylinderfetzen. In allen diesen Fällen ist das Epithel äußerst abgeflacht. Nekrotische Zellen in Lumen und Epithel.

Mittelstücke: P.c.: Lumina meist kaum erweitert mit krümeligen bis homogenen Inhaltsmassen; gelegentlich aber massive homogene Zylinder in kräftig erweiterten Lumina; die Zylinder sind meistens benzidinpositiv. P.m.: Lumen öfter mit ganz lockeren Inhaltsmassen oder wenig dichten, homogenen, benzidinpositiven Zylindern. P.r.: Lumen mäßig erweitert mit lockerem, granulär-flockigem Inhalt oder wenig dichten homogenen Zylindern; Inhalt im allgemeinen benzidinpositiv. Nekrotische Zellen in Lumen und Epithel, gelegentlich kleine Zellzylinder.

Hauptstücke. Bruttoformel: BB_0CA. In erweiterten Lumina gelegentlich benzidinpositiver Inhalt. Hin und wieder nekrotische Zellen im Epithel von P.r. und P.c.

Schleifenstücke: Im Lumen des dicken Schleifenabschnittes gelegentlich wenig dichte homogene Zylinder und granuläre Massen; nekrotische Zellen häufiger im Epithel. Im dünnen Schleifenabschnitt wenig dichte homogene Zylinder im Lumen; nekrotische Zellen häufiger im Epithel.

Glomeruli. Durchblutung: gut 23%, mittel 57%, schwach 20%; Kurzformel: *MGS.* Glomeruli im allgemeinen groß und locker; trotzdem sind derartige Glomeruli oft nur in Teilen durchblutet, was an Kurzschlußverbindungen zwischen Vas afferens und Vas efferens denken läßt.

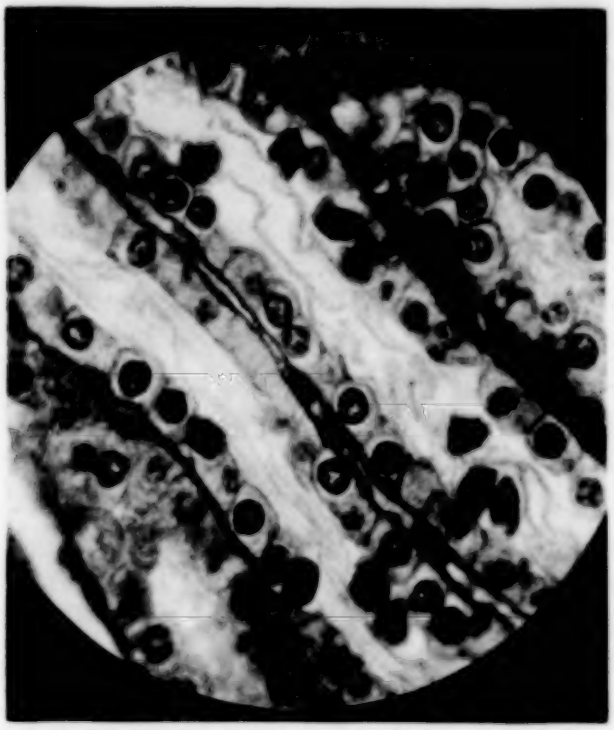

Abb. 6. Zwei primäre Sammelrohre mit hellen, schlauchförmigen Zylindern; nekrotische Zellen im Lumen und Epithel.

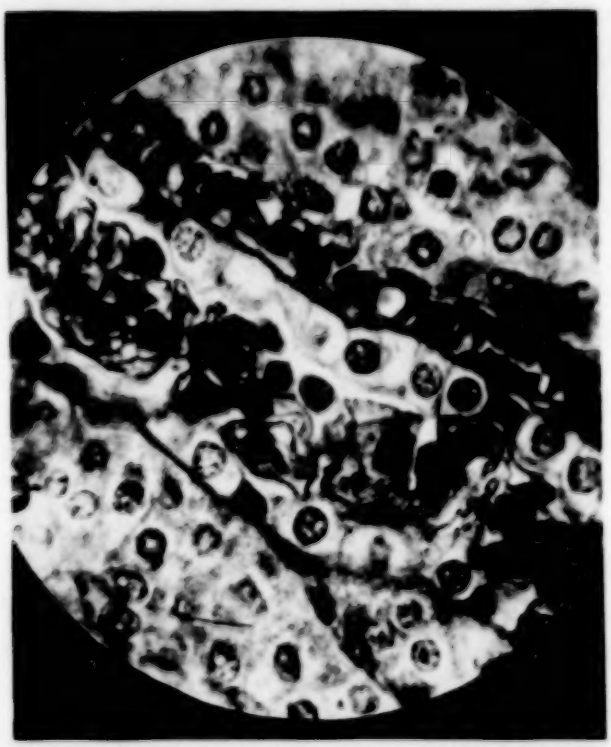

Abb. 7. Annähernd axialer Längsschnitt durch ein primäres Sammelrohr mit „geschichtetem" Zylinder und eingeschlossenen nekrotischen Zellen. In der Randzonenunschärfe tangentiale Anschnitte von Mittelstücken mit zum Teil nekrotischen Zellen.

Sonstiges: Hin und wieder kleine perivasculäre und peritubuläre Infiltrate unbekannter Genese. Cysticerken sind keine beobachtet worden.

Versuch Nr. 11 (Abb. 6 bis 8) *vom 25. 5. 54: Tod durch Verbluten 50 min nach intravenöser Myoglobininjektion*

Makroskopischer Befund: Blase reichlich gefüllt; Inhalt ursprünglich geschichtet mit einer besonders dunkelgefärbten unteren Schicht; p_H 5. Nieren bräunlich mit bläulich-rötlichem Unterton; auf Schnitt dunkle Zone zwischen Rinde und Mark.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: Unter ausgezählten sekundären Sammelrohren (258) führen etwas mehr als $^4/_5$ Zylinder, und zwar vorwiegend granuläre. Nekrotische Zellen kommen in rund einem Fünftel dieser Sammelrohre vor, vorwiegend im Epithel, weniger im Lumen. Primäre Sammelrohre enthalten recht viele granuläre Zylinder mit beigemengten nekrotischen Zellen; häufig folgen im selben Lumen den granulären Zylindern geschichtete und homogene Zylinder; schlauchförmige und gestreifte Zylinder sind keine Seltenheit, und ge-

legentlich finden sich in weiten Lumina klägliche Zylinderreste, welche in gar keinem Verhältnis mehr zur Größe des betreffenden Lumens stehen. Granuläre Zylinder können feingranulär bis sehr grobschollig gebaut sein, wobei dann auch die Farbintensität sich vertieft. *Benzidinpositiv* sind diese Zylinder alle. Nekrotische Zellen in Lumen und Epithel. Hämaturie für sich allein oder in Verbindung mit Zylindern.

Verbindungsstücke: Lumina sind meistens mächtig ausgeweitet und enthalten entweder große, lumengefüllte, homogene bis streifige, pigmenttragende oder pigmentfreie Zylinder oder aber geradezu grotesk winzige Zylinderüberreste. Anderseits kommen enge Lumina mit kompakten Zylindern als Inhalt vor. Nekrotische Zellen finden sich aber vor allem in weiten Lumina und den diesen anliegenden Epithelien.

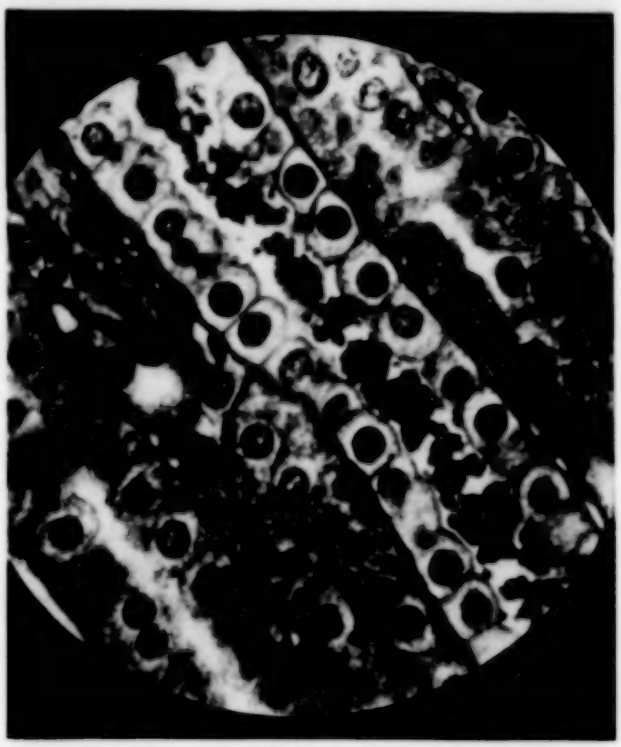

Abb. 8. Axialer Schnitt durch ein kleines primäres Sammelrohr mit einem grobgranulären Zylinder, dem eine Epithelzelle aus dem Sammelrohr beigeschlossen ist. Daneben tangentiale und axiale Schnitte durch Mittelstücke mit engen bis mäßig erweiterten Lumina.

Abb. 6—8. Versuch Nr. 11, 25. 5. 54, 50 min, *angesäuert*. Fl.-Imm. 100, n. A. 1,32; Photo-Okular 12; Miflex, Agfa Mikroplatte; Maßstab: etwa 600mal.

Mittelstücke. P. c.: Lumina tatsächlich oder scheinbar erweitert; in erweiterten Lumina dichte, große Zylinder, welche oft geschichtet oder gestreift sind; in scheinbar erweiterten Lumina stecken homogene Zylinder, die anliegenden Apexteile von Epithelzellen sind so stark gequollen, daß sie ein erweitertes Lumen vortäuschen. Nekrotische Zellen. P.m.: In mäßig erweiterten Lumina homogene bis hyalinogranuläre Inhaltsmassen, Druckusuren im Epithel gegenüber der Macula densa; in erweiterten Lumina oft spärliche Überreste von Zylindern; nekrotische Zellen. P.r.: Lumen meistens eng, sternförmig im Querschnitt mit fadenförmigen Zylindern und aufgequollenen Epithelzellen, in erweiterten Lumina lockere Anhäufungen großer, mit Phloxin leicht färbbarer Plättchen und streifiger Massen; auf länger zu überblickender Strecke kann das Aussehen von P.r. sowohl im Hinblick auf Epithel und Zylinderbeschaffenheit beträchtlich wechseln; nekrotische Zellen vorwiegend im Lumen.

Schleifenstücke: Im dicken Schleifenabschnitt finden sich homogene Cylinder mit eingesprengten nekrotischen Zellen, zuweilen auch streifige Cylinder; Druckmarken im Epithel: gestauchte Epithelzellen und pyknotische Zellkerne. Die dünnen Schleifenabschnitte weisen in Lumina, mit der Gomori-Färbung und vor allem mit dem Phasenkontrastmikroskop nachweisbar, zartwolkigen bis feinstgranulären Inhalt auf, gelegentlich aber auch homogene „Ballen" aus den Hauptstücken.

Hauptstücke: Bruttoformel: $BC\ \frac{D_A}{A_D}$, d. h. daß die Hauptstücke bereits mit einer neuen Arbeitsphase begonnen haben. In Hauptstücken vom Typus *A* und *B* stecken benzidinpositive Inhaltsmassen als Ausguß des engen Lumens, während in Hauptstücken vom Typus *C* und *D* benzidinpositive Massen als Umschalung homogener „Ballen" vorkommen.

Glomeruli. Durchblutung: gut 50%, mittel 50%, schwach 10%; Kurzformel: *GMs.* Glomeruli vorwiegend mittelgroß bis groß; in einzelnen Glomeruli ungleichmäßig durchblutete Schlingen; im Glomeruluskapselraum öfter ausgefälltes braunes, benzidinpositives Pigment.

Zusammenfassende Übersicht über alle „sauren" Versuche. Tabelle 3, S. 669.

II. Gruppe der mit Natriumbicarbonat alkalisierten Kaninchen.

Versuch Nr. 16 vom 28. 9. 54: Tod durch Verbluten 5 min. nach intravenöser Myoglobininjektion.

Makroskopischer Befund: Blase gefüllt mit ziemlich dunklem, bräunlichem Urin; p_H 8,0. Nieren beide mittelgroß, braun mit eigenartig rotem Unterton; auf Schnitt keine deutliche Begrenzung von Rinde und Mark.

Mikroskopischer Befund: Von ausgezählten Sammelrohren (155) enthalten rund 70% Zylinder. Allerdings sind diese „Zylinder" sehr locker und flockig gebaut. Nekrotische Zellen finden sich gelegentlich und einzeln im Lumen und im Epithel. Hingegen finden sich in manchen Sammelrohren bald einzeln, bald gruppenweise Erythrocyten als Hinweise auf eine Hämaturie.

Primäre Sammelrohre führen dichtere Zylinder, granuläre Zylinder und schlauchförmige Zylinder mit Bereitschaft zur Bildung geschichteter Zylinder. Nekrotische Zellen finden sich in ganz geringer Zahl in Lumen und Epithel.

Verbindungsstücke: Verbindungsstücke weisen öfter ziemlich dichte Zylinder auf in mäßig weiten Lumina. In stärker erweiterten Lumina

finden sich lockere Anhäufungen einer losen Substanz oder Überreste ehemals größerer Zylinder; in diesem letzteren Fall kann das Epithel Zeichen einer Drucknekrose zeigen.

Mittelstücke: P.c. weisen oft recht weite Lumina auf und enthalten meistens einen lockeren Inhalt, gelegentlich auch massive Zylinder. In P. m. ist das Lumen meist leicht erweitert und enthält kleine Zylinder oder locker granulären Inhalt; im Epithel der Macula densa gegenüber finden sich ganz gelegentlich pyknotische Zellkerne. In P.r. sind Zylinder nicht zahlreich; homogene Zylinder können in engen Lumina mit aufgequollenem Epithel, granuläre lockere Massen diffus verteilt in weiten Lumina vorkommen, und schlauchförmige Zylinder können in manchen P. r. das Epithel austapezieren. Auch nekrotische Zellen kommen in spärlichen Mengen im Lumen und im Epithel vor.

Schleifenstücke: Im Lumen des dicken wie des dünnen Schleifenabschnittes lassen sich öfter annähernd homogene, jedoch äußerst substanzarme Inhaltsstoffe nachweisen; im Lumen des dünnen Schleifenabschnitts kommen dazu noch hin und wieder frische Zellen aus der Pars recta des Hauptstücks.

Hauptstücke. Bruttoformel: *BCDA*. Auffällig sind in Hauptstücken vom Typus *A* und *B* dichte Inhaltsmassen im Lumen, ferner das Auftreten großer Vacuolen in unmittelbarer Umgebung des Zellkerns, wodurch der Zellkern deformierend eingedellt oder aber auch ins Lumen hinausgeschoben werden kann. Pyknotische Zellkerne werden auch sonst beobachtet.

Glomeruli. Durchblutung: gut 40%, mittel 50%, schwach 10%; Kurzformel: *MGs*. Glomeruli sind im allgemeinen mittelgroß bis klein; Unregelmäßigkeiten in der Durchblutung zeigen sich an Schlingen ein und desselben Glomerulus; gelegentlich kommen Glomeruli vor mit weiten und starren Schlingen, welche trotz ihrer Weite keine Erythrocyten enthalten.

Versuch Nr. 8 vom 22. 4. 54: Tod durch Verbluten 20 min. nach intravenöser Myoglobininjektion.

Makroskopischer Befund: Blase stark gefüllt mit geschichtetem Inhalt, oben hell und unten dunkel; p_H zwischen 8 und 9. Nieren beide verhältnismäßig groß, bräunlich lila im Ton; auf Schnitt deutliche Gefäßzeichnung, jedoch ohne Trennung von Rinde und Mark.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: In etwa 30% ausgezählter sekundärer Sammelrohre (424) finden sich Zylinder, und zwar überwiegend flockige, lockere Zylinder, während granuläre und homogene Zylinder wohl vorkommen, aber sehr in der Minderzahl sind. In

Richtung der primären Sammelrohre nimmt aber die Tendenz zu vermehrtem Zylindergehalt zu. Nekrotische Zellen sind äußerst selten. Primäre Sammelrohre weisen granuläre, geschichtete, schlauchförmige und streifige Zylinder in größerer Zahl auf; nekrotische Zellen sind hingegen nur sehr spärlich aufzufinden.

Verbindungsstücke: Epithel intakt, und nekrotische Zellen sind auch sonst kaum feststellbar. Das Lumen kann merklich erweitert sein und lockere Inhaltsmassen oder, fast ebenso häufig, dichte, massige Zylinder führen.

Mittelstücke. P.c.: Lumina sind oft eng, Wand auf Wand liegend, und ohne Inhalt; in etwas erweiterten Lumina tritt feinstreifiger Inhalt auf mit eingelagerten sehr feinen Granula, öfter sind aber auch massige Zylinder anzutreffen; nekrotische Zellen sind ganz spärlich. P.m.: Lumen öfter erweitert mit Hohlzylindern oder massigen homogenen Zylindern als Inhalt. P.r.: Enge Lumina sind seltener und enthalten dann dichte Zylinder; erweiterte Lumina sind hingegen ziemlich häufig und führen schmächtige, lockere Zylinder, freilich zum Teil auch nekrotische Zellen mit Herkunft aus der P.r. selber.

Schleifenstücke: Im dicken Schleifenabschnitt lassen sich öfter distal homogene bis zart längsgestreifte Zylinder finden; dünne Schleifenabschnitte hingegen zeigen öfter eigenartig weit offenstehende Lumina mit wolkigem, spärlichem Inhalt.

Hauptstücke. Bruttoformel: *CBAD*, womit etwa der Höhepunkt eines ersten Arbeitscyclus erfaßt sein dürfte.

Glomeruli. Durchblutung: gut 25%, mittel 45%, schwach 30%; Kurzformel: *MSG.* Glomeruli sind im allgemeinen eher klein, ohne schlecht durchblutet zu sein.

Versuch Nr. 2 vom 10. 2. 54: Tod durch Verbluten 30 min. nach intravenöser Myoglobininjektion.

Makroskopischer Befund: Blase mit wenig dunklem Inhalt; p_H 7,7. Nieren beidseits verhältnismäßig klein, bräunlich livid; auf Schnitt dunkel mit besonders dunkler Mittelzone zwischen Rinde und Mark.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: In Ductuli papillares stellt sich die Frage einer Rückresorption von Zucker, da die Befunde mit der PAS-Reaktion mit einer derartigen Interpretation sich vereinbaren lassen. In ausgezählten sekundären Sammelrohren (281) kommen in rund 50% der Lumina lockere bis flockige, gelegentlich aber auch eindeutig granuläre Zylinder vor. Nekrotische Zellen finden sich in etwa 5% aller gezählten Rohre in Lumen und Epithel. Primäre Sammelrohre weisen granuläre, geschichtete, schlauchförmige und streifige Zylinder in etwas größerer Zahl auf; nekrotische Zellen bleiben jedoch spärlich.

Verbindungsstücke: Ein beträchtlicher Teil der Verbindungsstücke besitzt erweiterte Lumina, welche entweder leer sind oder große homogene Zylinder aufweisen; nekrotische Zellen finden sich nur spärlich.

Mittelstücke. P.c.: In erweiterten Lumina flockige oder homogene Zylinder; daneben kommen weniger häufig enge Lumina mit dichten homogenen Zylindern vor; einzelne P.c. führen nekrotische Zellen in geringer Zahl. P. m.: Lumen öfter erweitert, mit homogenen Zylindern durchsetzt, gelegentlich kommen aber auch nur kleine Zylinderreste vor. P.r.: Schmächtige Zylinder in vielen Lumina; gelegentlich nekrotische Zellen in Lumen und Epithel.

Schleifenstücke: Im dicken und im dünnen Schleifenabschnitt sind Lumina meistens frei; seltener finden sich beim Übergang vom dünnen auf den dicken Schleifenteil im Lumen Inhaltsstoffe in Form substanzarmer Schlieren.

Hauptstücke. Bruttoformel: *DCB(A)*. In manchen Hauptstücken vom Typus *C* finden sich Gomori-positive Granula frei im Lumen.

Glomeruli. Durchblutung: gut 5%, mittel 65%, schwach 30%; Kurzformel: *M Sg.* Glomeruli sind überwiegend klein und dicht; einzelne größere Glomeruli weisen Schlingen auf, welche spärlich oder gar nicht durchblutet sind, klaffend offenstehen und einen durchaus starren Eindruck machen; im Kapselraum mancher Glomeruli findet sich ein ausgefälltes Substrat.

Versuch Nr. 3 vom 17. 2. 54: Tod durch Verbluten 30 min. nach intravenöser Myoglobininjektion.

Makroskopischer Befund: Blase zu $^3/_4$ voll mit „geschichtetem", in der tiefsten Lage dunkelbraunem Urin; p_H 8,0. Nieren blaß bräunlich, auf Schnitt nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: In ausgezählten sekundären Sammelrohren (335) finden sich in nur 12% der Lumina äußerst lockere, flockige Zylinder; die meisten Lumina stehen klaffend offen. Auffällig sind in einem Fünftel ausgezählter Sammelrohre, welche aber keinen einzigen Zylinder enthalten, frische, eben erst nekrotisch werdende Zellen im Tubulusepithel, während eben herausgemauserte Zellen im Lumen ausgesprochen selten sind. In primären Sammelrohren sind die Lumina überhaupt zylinderfrei; hingegen finden sich als Inhalt einigermaßen häufig nekrotische Zellen.

Verbindungsstücke sind ungewöhnlich weit und weisen ein eigenartig abgeflachtes Epithel mit sehr dichten, aber doch nicht pyknotischen Zellkernen auf. Alle Lumina sind ohne jeden Inhalt.

Mittelstücke. P.c.: Lumina sind regelmäßig sehr weit und ohne Inhalt; das Epithel ist nicht abgeflacht. P.m.: Lumen meist völlig leer;

die Macula unterscheidet sich kaum vom übrigen Epithel und muß einigermaßen mühsam gesucht werden. P.r.: Lumina durchwegs sehr weit; Zylinder fehlen; hingegen sind nekrotische Zellen in Epithel und Lumen einigermaßen häufig und können in manchen der weiten Lumina zur Bildung von Zellzylindern führen.

Schleifenstücke: Klaffend offenstehende Lumina in beiden Schleifenabschnitten ohne jeden Inhalt.

Hauptstücke: In auffälligem Gegensatz zu den übrigen Teilen von Nephronen besitzen Hauptstücke überwiegend enge bis sehr enge Lumina. Bruttoformel: $\frac{A_D}{D_A}\ BC$. Sie haben einen Arbeitscyclus abgeschlossen und stehen im Beginn eines neuen.

Glomeruli. Durchblutung: gut 30%, mittel 65%, schwach 5%; Kurzformel: *MGs.* Glomeruli von stark unterschiedlicher Größe; Unregelmäßigkeiten in der Durchblutung einzelner Glomeruli; eine beträchtliche Zahl von Glomeruli weist auffällig starre Schlingen auf. Nicht minder auffällig ist die Anwesenheit vieler Granulocyten in Glomeruli.

Versuch Nr. 9 vom 6. 5. 54: Tod durch Verbluten 45 min. nach intravenöser Myoglobininjektion.

Makroskopischer Befund: Blaseninhalt dunkelgefärbt, Reaktion mit p_H etwa 6 leicht sauer, nachdem es zu Versuchsbeginn leicht alkalisch (p_H 8,0) gewesen war. Nieren eher groß, glatt, leicht fleckig, dunkelbräunlich lila; auf Schnitt Mark dunkler als Rinde.

Mikroskopischer Befund. Sammelrohrsystem: In ausgezählten sekundären Sammelrohren (durch die Schnittlage bedingt nur 100) finden sich kompakte granuläre Zylinder in 48 und homogene Zylinder in 28 Lumina; nekrotische Zellen finden sich in 15 der gezählten Sammelrohre. In primären Sammelrohren sind Lumina unter Umständen mächtig gedehnt, wobei das Epithel sehr flach wird; in vielen Lumina finden sich kompakte granuläre Zylinder und homogene Zylinder mit eingesprengten sudanophilen Granula. Zahlreiche nekrotische Zellen finden sich im Lumen und nekrotisierende Zellen im Epithel, alle mit einem bräunlichen Pigment imbibiert: gelegentlich kommen auch Epithelnekrosen und im Lumen Zellzylinder neben granulären Zylindern vor.

Verbindungsstücke: In erweiterten Lumina sind dichte homogene, streifige, unter Umständen auch granuläre Zylinder anzutreffen. Nekrotische Zellen finden sich im Lumen, und im Epithel selber gelegentlich Epithelnekrosen.

Mittelstücke. P.c.: Pigmentierte, dichte, homogene Zylinder in meist erweiterten Lumina; Zellnekrosen sind seltener. P.m.: Lumina meistens erweitert mit dichten, homogenen Zylindern und in Zylindern eingeschlossenen nekrotischen Zellen. P.r.: Lumina meist etwas erweitert

mit pigmentierten homogenen Zylindern; nekrotische Zellen in Epithel und Lumen; im Lumen vieler P.c. Erythrocyten als Zeichen einer Hämaturie.

Schleifenstücke: Im dicken Schleifenabschnitt homogene Zylinder mit granulären Einschlüssen; nekrotische Zellen in Lumen und Epithel. Im dünnen Schleifenabschnitt homogene Zylinder; nekrotische Zellen im Epithel.

Hauptstücke. Bruttoformel: *DCBA*, d.h. ein erster Arbeitscyclus geht eben zu Ende.

In P.r. vom Typus *C* und *D* finden sich nekrotische Epithelzellen, in P.r. vom Typus *A* und *B* braune Inhaltsmassen im Lumen, ebenso in manchen P.c. als Ausguß der Lumina.

Glomeruli. Durchblutung: gut 23%, mittel 55%, schwach 20%; Kurzformel: *MGS.* Glomeruli sind im allgemeinen eher groß, weisen aber im einzelnen Unregelmäßigkeiten in der Durchblutung von Schlingen auf, die als Stase aufgefaßt werden können; manche Glomeruli zeigen aber wieder starre Schlingen. Auffallend ist auch ein stärkeres Befallenwerden von Glomeruli durch Granulocyten.

Zusammenfassende Übersicht der „alkalischen" Versuche s. Tabelle 3.

Diskussion der histologischen Befunde.

1. Aus den Untersuchungen von Gruber und Gilgen ist klar geworden, daß intravenös injiziertes Myoglobin renal sehr schnell zur Ausscheidung gelangt. Unsere zum Teil sehr kurzfristigen Versuche zeigen auch histologisch Ausscheidung und Passage von Stoffen mit positiver Benzidinreaktion, nach den spektrophotometrischen Bestimmungen im wesentlichen von *Myoglobin* und wenig Hämoglobin, bei angesäuerten Tieren in Form mehr oder weniger massiver granulärer Zylinder, bei alkalisierten Tieren als flockige, lockere Inhaltsstoffe, im Sammelrohrsystem *schon wenige Minuten nach erfolgter Injektion.* Die Typenanalyse der Hauptstücke (s. Tabelle 3) zeigt nun aber bei alkalisierten Tieren in der Bruttoformel ein stetes Fortschreiten im Arbeitscyclus des Nephrons (mit einer gewissen Streuung), während bei angesäuerten Tieren ein merkliches Zurückbleiben desselben (und größere Streuung) bemerkbar wird, so daß — bei vorsichtiger Interpretation — auch histologisch eine Differenz in der Ausscheidungsgeschwindigkeit zwischen alkalisierten und angesäuerten Tieren nachweisbar ist.

2. Ein durchgehender Befund, der viel massiver bei angesäuerten Tieren, in abgeschwächter Form auch bei alkalisierten Tieren angetroffen wird, ist das frühzeitige Einsetzen von Zellnekrosen, die bei angesäuerten Tieren zu eigentlichen Epithelnekrosen sich steigern

können. Nekrotische Zellen finden sich im ganzen Sammelrohrsystem, mehr oder weniger im ganzen Mittelstück, können aber auch noch in Schleifen und zuweilen selbst noch in Hauptstücken sich finden. *Das Auftreten dieser nekrotischen Zellen hängt mit der Passage ausgeschiedenen Myoglobins zusammen* und läßt sich schon feststellen, wenn im Urin, der Harnblase Myoglobin noch nicht sicher nachweisbar ist (z. B. 5 min nach beendigter intravenöser Myoglobininjektion).

Diese Feststellung dürfte vor allem die Pathologen überraschen, welche gewohnt sind, für die Genese derartiger Veränderungen eine Frist von vielen Stunden einzuräumen.

3. Das Auftreten nekrotischer Zellen im Epithel — im Lumen nur bedingt, weil nekrotische Zellen hier auch „Passagestoffe" darstellen können — steht in sehr engem Zusammenhang mit der Anwesenheit dichter Tylinder im Lumen. Es ist einigermaßen auffällig, daß, wie schon Gilgen feststellte, im Epithel von Sammelrohren, in beschränktem Maß auch von Verbindungsstücken, Zellen dann nekrotisch werden, wenn ein massiv granulierter Zylinder im Lumen den Ort passiert hat. Hier dürften demnach vorwiegend mechanische Momente im Vordergrund stehen. Daß aber auch Störungen im osmotischen Gleichgewicht und trophischer Verhältnisse eine bedeutende Rolle zu spielen vermögen, zeigt sich in der Pars macularis und Pars recta von Mittelstücken; Störungen im osmotischen Gleichgewicht durch im Lumen vorhandene Zylinder führen in der Pars macularis, gelegentlich selbst in der sonst so robusten Macula densa zu Nekrose einzelner Zellen; und in der Pars recta sind möglicherweise Störungen osmotischer und trophischer Bedingungen zusammen im Spiel, wenn dort in Gegenwart dichter homogener Zylinder die apikalen Teile von Epithelzellen entweder verquellen oder durch eine „brettartig" verdickte Grenzschicht vom Zylinder sich abschließen.

Nun stehen hier *alkalisierte* Tiere unter ungleich günstigeren Bedingungen als angesäuerte. Nicht nur sind Zylinder in Lumina, selbst wenn Zylinder und nicht nur lockere Inhaltsmassen vorliegen, meistens nicht so dicht, sondern es tritt auch die Zahl nekrotischer Zellen, merklich zurück, und Epithelnekrosen fehlen vollständig. Eine Ausnahme macht der *Versuch Nr. 9 vom 6. 5. 54: 45 min.* Hier sind mit dem Absinken des primär alkalischen Urin-p_H während der 45minütigen Versuchsdauer in leicht saure Bereiche (p_H 6,5) die Bedingungen denjenigen angesäuerter Tiere ganz ähnlich geworden, was sich in den histologischen Befunden deutlich widerspiegelt (s. S. 666). Hier hat sich, ohne unser Wollen und Zutun, der Versuch zu einem „Experimentum crucis" entwickelt.

Immer wieder stellte sich bei der Durchmusterung von Nierenschnitten die Frage, ob das Tubulusepithel nicht die Fähigkeit besitze,

Tabelle 3. *Übersicht über die histologischen Nierenbefunde* (schematisiert).

Nr.	Versuch	Sammelrohrsystem			Mittelstücke			Schleife		Hauptstücke		Glomeruli
		S. S.	P. S.	V. B.	P. c.	P. m.	P. r.	di. S.	dü. S.	P. r.	P. c.	
						Sauer						
14.	13.7.54: 10 min	C (z)	C Z	C Z	C Z	C	C z	(c)	(c)	*CDB(A)*		*MGS*
15.	15.7.54: 15 min	C z	z	C z	C	C	C z			*BACD*		*MSG*
13.	7.7.54: 20 min	C Zn	C z	C z n	C zn	(C) z	C z		(c)	*ABDC*		*MSg*
7.	23.3.54: 30 min	C Z(n)	C e z(n)	C Z(n)	C z	C	C z	z(n)		*AB/A_0B_0, CD*		*MGS*
6.	10.3.54: 30 min	C Z	C z(n)	C z(n)	C z(n)	C z	C z	c (z)	c z	*ABDC*		*MG/S*
12.	2.6.54: 30 min	C z	C z(n)	C z(n)	C (z)	C (z)	C (z)	c (z)	c	*DC B_0A*		*MGS*
5.	3.3.54: 30 min	C ZZ	C Z	C z	C	(C) z	(C) z	c z	c z	z *B B_0C A* z		*MGS*
10.	12.5.54: 50 min	C Z	C Z	C z	C	(C) z	C z		(c)	*DC A_D/D_A, B_0/B*		*MGs*
11.	25.5.54: 50 min	C Z	C e z	C z	C z	C (n)	C z	e z	(c)	*BC, D_A/A_D*		*GMs*
						Alkalisch						
16.	28. 9.54: 5 min	(C) e(z)	C (z)	C	C	C (z)	C (z)		(z)	Z *BCDA* z		*MGs*
17.	5.10.54: 10 min	(C) e z	C (z)	C (z)	C	C (z)	C (z)	(c)	(c)	*CDBA*		*MSg*
8.	22. 4.54: 20 min	(C) (z)	C (z)	C z	C	C	C z	C	(c)	*CBAD*		*MSG*
4.	25. 2.54: 20 min	C e ZZ	C Z	C	C	C (c)	z	(c)	(c)	Z *CDBA*		*MSG*
2.	10. 2.54: 30 min	(C) (z)	C (z)	C (z)	C (z)	C	(z)			*DC B(A)*		*MSg*
3.	17. 2.54: 30 min	(C) (z)	C (z)	C	C	C	(z)			*B B_0C A*		*MGs*, Granulocyten
1.	3. 2.54: 30 min	(c) Z	Z				Z			*A_D/D_ABC*		*MGs*, Granulocyten
9.	6. 5.54: 45 min	C Z	C nz	C nz	C (z)	C z	C e z	C z	C z	*DCBA* z		*MGs*, Granulocyten

Zylinder: C = reichlich, c = vorhanden, (c) = locker, substanzarm. Nekrotische Zellen: Z = reichlich, z = vorhanden, (z) = spärlich. Epithelnekrosen = n. Erythrocyten = e. S.S.: sekundäre Sammelrohre, P.S.: primäre Sammelrohre, V.B.: Verbindungsstücke, di.: dicker, dü.: dünner Schleifenteil. P.c.: Pars contorta, P.m.: Pars macularis. P.r.: Pars recta.

sich eingelagerter Zylinder dadurch zu entledigen, daß es sie auflöst. Angesichts großer Lumina mit eingelagerten schmächtigen Zylinderüberresten in Verbindungsstücken, ja auch Teilen von Mittelstücken, ist diese Frage mindestens diskutierbar. Wenn für das Verbindungsstück die Möglichkeit zugegeben werden muß, daß umfängliche, wenn auch substanzarme Zylinder durch schnellen Wasserentzug zu kleinen Häuflein geringen Umfanges zusammenfallen können, so lassen doch Beobachtungen an Epithelzellen von Mittelstückabschnitten auf eine Sekretabgabe in kleinen Mengen schließen, welche auf fermentativem Wege einen Abbau von Zylindersubstanz einleiten könnten, zumal diese Zylindersubstanz im Kontakt mit den Epithelzellen oft wie angenagt erscheint.

4. Eine mit der Myoglobinausscheidung oft verbundene Hämaturie, in vivo von Gruber und von Gilgen öfter beobachtet, läßt sich am häufigsten in Sammelrohren feststellen, während sie in Glomeruli bis jetzt trotz allen Suchens nicht gefunden wurde.

Zusammenfassung.

1. Im kurzfristigen intravenösen Myoglobinversuch am Kaninchen ergibt die spektrophotometrische Plasmakontrolle einen sehr raschen Abfall des Myoglobinblutgehaltes, der bei alkalisierten Tieren meistens etwas rascher verläuft wie bei angesäuerten Tieren.

2. In gleicher Richtung weist auch die Myoglobinausscheidung durch die Nieren, indem sie bei den alkalisierten Tieren ebenfalls etwas rascher, vor allem aber *in flüssiger Form* erfolgt, während bei den angesäuerten Tieren die Ausscheidung in Form bräunlicher Flocken und Bröckel vor sich geht, so daß der zentrifugierte Harn bei dieser Gruppe in der Regel völlig myoglobinfrei ist und das Sediment den ganzen Myoglobingehalt aufweist.

3. Die histologische Kontrolle der Nieren hat zu folgendem Ergebnis geführt: Myoglobin führt bei seiner massiven renalen Ausscheidung wohl unter allen Verhältnissen zu Schädigungen, die sich im Auftreten von Zylindern, von Zell- und Epithelnekrosen im distalen Teil des Nephrons sowohl wie im Sammelrohrsystem sehr früh bemerkbar machen. Häufig ist auch eine Hämaturie damit verbunden als Zeichen glomerulärer Schädigung.

4. Das Ausmaß dieser Schädigung ist bei der Ausscheidung des Myoglobins in saurem Urin wesentlich größer als bei der Ausscheidung durch den alkalischen Harn.

5. Die Herkunft der Zylinder als von den durch die Nieren ausgeschiedenen Chromoproteinen, in erster Linie vom Myoglobin, in weit geringerem Ausmaß vom Hämoglobin stammend, ist durch die überall positive Benzidinreaktion ausgewiesen, an der vielfach auch das tubuläre Epithel selbst teilhat.

Während aber bei den angesäuerten Tieren die Zylinder dem vitalen Vorgang der Myoglobinkoagulation im sauren Milieu entsprechen, der durch den Sedimentbefund im Harn eindeutig ausgewiesen ist, erscheint beim vital flüssigen Durchtritt des Myoglobins der alkalisierten Tiergruppe die Auffassung berechtigt, die im histologischen Präparat bei den alkalisierten Tieren nachweisbaren, ebenfalls benzidinpositiven homogenen „Zylinder" als Produkte der Fixationstechnik anzusprechen.

6. Es bestätigt sich auf Grund der mit Absicht sehr kurzfristig durchgeführten Tierversuche, daß in der Behandlung Hochspannungsverunfallter, bei denen aus zerstörten Muskeln neben anderen nephrotoxischen Stoffen Myoglobin in großen Mengen zur Ausscheidung durch die Nieren gelangt, durch Alkalisierung des Urins eine *nierenschonende Wirkung* zustande kommt.

7. Wie diese kurzfristigen Versuche klar erkennen lassen, beginnt sowohl bei sauren wie bei alkalischen Harnverhältnissen die Ausscheidung des Myoglobins außerordentlich frühzeitig — nach längstens 10 min ist sie spektrophotometrisch im Urin nachweisbar — so daß nur bei *sehr frühzeitiger Alkalisierung* ein wirklich günstiger, prophylaktischer Effekt zu erwarten ist.

8. Auch wenn die perorale Verabreichung von Bicarbonat im Hinblick auf die meist ein bis einige Stunden andauernde Myoglobinausscheidung als erste Laienmaßnahme zweifellos geboten ist, erscheint als *dringlichste Maßnahme* bei schweren, mit Muskelschädigungen einhergehenden Hochspannungsunfällen die *intravenöse Infusion von isotonischer (1,35%) Natriumbicarbonatlösung*, wobei natürlich auf die Verhältnisse der aktuellen Alkalireserve Rücksicht genommen werden muß. Die intravenöse Bicarbonatinfusion sollte jeder chirurgischen Therapie — wenn nicht eine vitale Indikation hiefür gegeben ist, vorausgehen.

Literatur.

Bingold, K., u. W. Stich: Das myorenale Syndrom. Schweiz. med. Wschr. **1950**, 630. — Björck, G.: On myoglobin and its occurence in man. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **226**, 216 (1949). — Bywaters, E. G. L.: Ischaemic muscle necrosis. J. Amer. Med. Assoc. **124**, 1103 (1944). — Bywaters, E. G. L., and D. Beall: Crush injuries with impairment of renal function. Brit. Med. J. **1941/I**, 427. — Duve, C. de: A spectrophotometric method for the simultaneous determination of myoglobin and hemoglobin in extracts of human muscle. Acta chem. scand. (Copenh.) **2**, 264 (1948). — Fischer, H.: Einige neue Erkenntnisse zur Pathologie und Therapie des elektrischen Unfalls. „Der ärztliche Dienst bei der Deutschen Bundesbahn", **1951**, Heft 12. — Fischer, H., u. R. Fröhlicher: Fortschritte in der Behandlung schwerer und schwerster Hochspannungsunfälle. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — Fischer, H., u. P. H. Rossier: Starkstromunfälle mit schweren Muskelschädigungen und Myoglobinurie. Helvet. med. Acta **14**, 212 (1947). — Gilgen, A.: Die Histopathologie der Nierenschädigung nach intravenöser Myoglobinzufuhr bei saurem und alkalischem Urin. (Myoglobinstudien II) Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich, Beih. 1 **1955**. — Gruber, U.:

Blutgehalt und renale Ausscheidung des Myoglobins bei saurem und alkalischem Urin nach intravenöser Myoglobinzufuhr (Myoglobinstudien I). Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich, Beih. 1 **1955**. Hier weitere Literatur. — Huber, P.: Helvet. Physiol. Acta, **11** C, 41—44 (1953). — Jellinek, St.: Elektropathologie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1903. — Der elektrische Unfall. Leipzig: Franz Deutike 1931. — Jollés, P.: Biolochem. et biophysica Acta **15**, 161 (1954). — Koeppen, S.: Untersuchungen über die Abhängigkeit der Elektrizitätswirkung von Einwirkungsdauer und Stromstärke von 1—100 mA. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **187**, 654 (1935). — Elektrizitätsschäden im Tierexperiment, mit besonderer Berücksichtigung des elektrischen Todes. Virchows Arch. **290**, 460 (1933). — Koslowski, L.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Morphologie des Crush-Syndroms. Zbl. Path. **87**, 49 (1951). — Lewis, U. J.: Federat. Proc. **13**, 252 (1954). — Theorell, H., u. C. de Duve: Crystalline human myoglobin from heart muscle and urine. Arch. of Biochem. **12**, 113 (1947). — Whipple, G. H.: The hemoglobin of striated muscle. Amer. J. Physiol. **76**, 693 (1926).

Prof. Dr. H. Fischer,
Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, Gloriastr. 32.

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Fortsetzung des Jahresberichts über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Begründet von Professor Dr. med. **Wolfgang Weichardt †.** Herausgegeben von Professor Dr. **E. G. Nauck,** Hamburg, und Professor Dr. **H. Schlossberger,** Frankfurt a. M.

Im Januar 1955 erschien:

Neunundzwanzigster Band:

Mit 91 Abbildungen. III, 736 Seiten Gr.-8°. 1955. DM 134.—

Inhaltsübersicht: **Zum gegenwärtigen Stand der Mumpsforschung.** Von H. Lippelt und F. Müller, Hamburg. — **Studien über den Bacillus mesentericus.** Von W. Boese, Moers. — **Die Transfusionsstörung.** Von P. Dahr, Göttingen. — **Zur älteren Geschichte der Recurrens im europäischen Raum.** Von E. Martini, Hamburg. — **Bakteriologische Studien über die Resistenz des Mycobacterium tuberculosis gegen Streptomycin und andere Tuberculostatica.** Von F.-J. Pothmann, Düsseldorf. — **Serologische, biochemische und biologische Untersuchungen an Stämmen aus boviner Colimastitis mit spezieller Berücksichtigung der Coli-Säuglingsenteritis.** Von H. Fey, Zürich. — **Die Variationen S/R und O/o insbesondere bei gramnegativen Darmbakterien.** (Zur Variabilität, Differenzierung, Chemie, Toxikologie und Immunologie der Formtypen.) Von E. Kröger, Göttingen. — **Zum Problem der Luftdesinfektion unter besonderer Berücksichtigung neuerer physikalischer und chemischer Verfahren.** Von L. Grün, Düsseldorf. — **Namen- und Sachverzeichnis.**

Früher erschien:

Achtundzwanzigster Band:

Mit 25 Abbildungen. III, 481 Seiten Gr.-8°. 1954. DM 88.—

Inhaltsübersicht: Die Meningokokkeninfektionen. Von W. Goeters-Norderney. Die Hämagglutinationsreaktion nach Middlebrook und Dubos (Ein kurzer Überblick). Von H. Brodhage-Luzern. — Über die Promunität (Depressionsimmunität). Von H. Brandis-Frankfurt a. M. — Über die Natur des unvollständigen Antikörpers und seine immunbiologische und klinische Bedeutung. Von W. Spielmann-Frankfurt a. M. — Deutung und weitere Entwicklung der Hämagglutination nach Thomsen. Von F. H. Caselitz-Hamburg. — Serologische Grundlagen der Rh-Forschung. Von A. W. Schwenzer-Frankfurt a. M. — The Protein Molecule as a Multicatalytic Entity. By M. G. Sevag-Philadelphia. — Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg.
Printed in Germany.